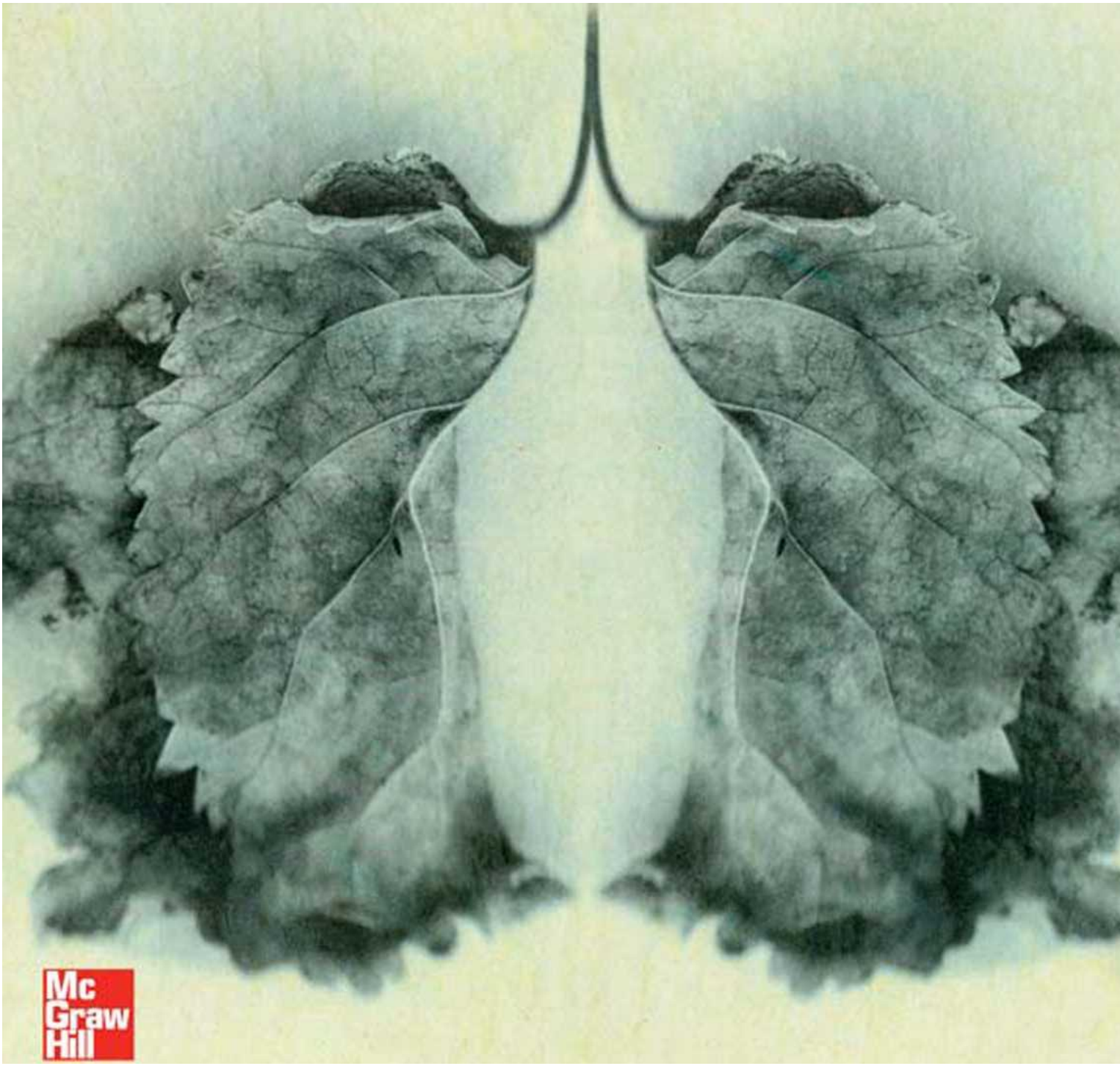
INFECȚII RESPIRATÓRII IN PEDIATRIE

Francisco Javier Avila Cortés


Mc
Graw
Hill

Dr. Jennia Joanna Acebo Arcentales
Rezident în anul IV în Boli Infecțioase Pediatrice, Institutul Național de Pediatrie
Pneumonie dobândită în spital

Dr. Nancy Alonso Pérez
Specialist în boli infecțioase pediatrice la Spitalul Militar din Statul Mexic
Pneumonia cauzată de micobacterii atipice

Dr. Azarell Anzures Gutiérrez
Specialist în Boli Infecțioase Pediatrice, Absolvent al Institutului Național de Pediatrie
Membru al Asociației Mexicane de Boli Infecțioase Pediatrice
Membru al Asociației Mexicane pentru Studiul Infecțiilor Nosocomiale
Membru al Societății Mexicane de Pediatrie
Infecții respiratorii cauzate de Neisseria gonorrhoeae

Dr. Abril A. Arellano Llamas
Rezident pediatru la Spitalul General Zona 1A Venados, Institutul Mexican de Securitate Socială
Laringotraheită / Epiglotită acută

Dr. Rocío Arias Cruz
Specialist în Boli Infecțioase Pediatrice, Absolvent al Institutului Național de Pediatrie
Profesor la Facultatea de Medicină, Universitatea Autonomă „Benito Juárez" din Oaxaca
Membru al Societății Latino-Americane de Boli Infecțioase Pediatrice
Membru al Grupului de Studiu pentru HIV în Sud -Sud-Est, Filiala Oaxaca
Delegat al Asociației Mexicane de Boli Infecțioase Pediatrice, Filiala Oaxaca
Copilul de la creșă

Dr. Francisco Javier Ávila Cortés
Specialist în Boli Infecțioase Pediatrice, Absolvent al Institutului Național de Pediatrie
Profesor de Microbiologie, Facultatea de Medicină „Dr. Ignacio Chávez", UMSNH
Șeful Serviciului de Boli Infecțioase, Spitalul de Copii Morelia
Fost șef al departamentului didactic la Spitalul de Copii din Morelia; fost președinte al Asociației Medicilor de la Spitalul de Copii din Morelia
Fost președinte al Asociației Mexicane de Boli Infecțioase Pediatrice
Membru al Asociației Latino-Americane de Boli Infecțioase Pediatrice
Delegat al Asociației Latino-Americane de Boli Infecțioase Pediatrice
Faringoamigdalită cu adenovirus / Uvulită / Pneumonie cu Bocavirus / Pneumonie varicelo-zosteriană / Pneumonie atipică / Pneumonie cu Brucella / Pneumonie cu Herpes simplex / Pneumonie cu Ureaplasma urealyticum / Monitorizare neinvazivă a infecțiilor tractului respirator inferior / Terapie respiratorie la pacienții cu infecție

QFB Juan Manuel Barajas Magallón
Licență în Chimie și Farmacologie
Atașat Laboratorului de Microbiologie, Spitalul de Copii Morelia
Șeful Departamentului de Calitate la Spitalul de Copii din Morelia
Diagnosticul de laborator al infecțiilor respiratorii

Dr. Carlos Bravo Solórzano
Pediatru
Șef Serviciu Coordonare Pediatrică al Spitalului Regional „1 Octombrie", Institutul de Securitate și Servicii Sociale pentru Funcționarii Statului
Profesor titular de pediatrie la Universitatea Națională Autonomă din Mexic
Profesor asociat, Clinica de Boli Infecțioase, Școala Superioară de Medicină, Institutul Politehnic Național
Faringoamigdalita streptococică de grup A

Dr. Rodolfo Calderón Gasca
Intensivist pediatric
Șeful Secției de Terapie Intensivă la Spitalul de Copii din Morelia
Medic atașat la Spitalul Regional al Institutului Mexican de Securitate Socială din Morelia
Insuficiență respiratorie acută secundară infecțiilor / Sindrom de disfuncție respiratorie secundar infecțiilor severe

Dr. José Luis Calderón Rodríguez
Medic pediatru, absolvent al Centrului Medical Western, Institutul Mexican de Securitate Socială
Fost președinte al Colegiului Pediatrilor din statul Michoacán
Fost președinte al Confederației Naționale de Pediatrie din Regiunea Centru-Vest
Fost șef de catedră la Spitalul „Vasco de Quiroga", Institutul de Securitate și Servicii Sociale pentru Funcționarii Statului, Morelia, Michoacán
Delegat al Asociației Mexicane de Boli Infecțioase Pediatrice pentru statul Michoacán
Pneumonia cu varicelă

Dr. Ramón Camacho Delgado
Epidemiolog
Șeful Serviciului de Epidemiologie de la Spitalul de Copii din Morelia
Profesor de Epidemiologie, Facultatea de Medicină „Dr. Ignacio Chávez", UMSNH
Epidemiologie

Dr. Gabriel Cardoso Hernández
Specialist în Boli Infecțioase Pediatrice
Departamentul de Boli Infecțioase, Spitalul de Copii Federico Gómez din Mexic
Faringita cu virusul Epstein-Barr (mononucleoza infecțioasă)

Dr. José Luis Castañeda Narváez
Medic specialist în boli infecțioase pediatrice, atașat Departamentului de Boli Infecțioase, Institutul Național de Pediatrie (INP)
Secretar al Comitetului pentru Infecții Nosocomiale, INP
Profesor titular prin concurs „A" și „B", Catedră de Pediatrie, Școala Națională de Asistență Medicală și

Obstetrică, Universitatea Națională Autonomă din Mexic
Profesor al Catedrei de Infectologie, Institutul Național Politehnic și Școala Militară Navală
Membru fondator al Societății Latino-Americane de Boli Infecțioase Pediatrice
Fost președinte al Asociației Mexicane de Boli Infecțioase Pediatrice
Membru cu drepturi depline al Academiei Mexicane de Pediatrie
Pneumonie dobândită în spital

Dr. Carlos Castellanos González
Medic specialist în boli infecțioase pediatrice la Spitalul Civil din Guadalajara „Fray Antonio Alcalde"
Membru cu drepturi depline al Asociației Mexicane de Boli Infecțioase Pediatrice
Faringoamigdalita enterovirusă

Dr. Javier Castellanos Martínez
Specialist în Boli Infecțioase Pediatrice la Spitalul Institutului Mexican de Securitate Socială, Centrul Medical Național din León, Guanajuato
Membru al Asociației Mexicane de Boli Infecțioase Pediatrice
Faringoamigdalita cauzată de Arcanobacterium haemolitycum

Dr. Javier Castro Baldovinos
Pediatru
Șeful Serviciului de Pediatrie, Spitalul de Ginecologie și Pediatrie 3A, Institutul Mexican de Securitate Socială
Profesor asociat, Curs postuniversitar de pediatrie medicală, Facultatea de Medicină, Universitatea Națională Autonomă din Mexic
Faringoamigdalita streptococică de grup A

Dr. José Luis Contreras Chávez
Pediatru
Facultatea de Medicină, Universitatea Autonomă „Benito Juárez" din Oaxaca
Departamentul de Cercetare Clinică Diana de Especialidades de Oaxaca
Pneumonia cu Bocavirus

Dr. Erick Alfonso Contreras Valdovinos
Reumatolog pediatru, absolvent al Spitalului de Copii Federico Gómez din Mexic
Medic atașat Serviciului de Medicină Internă al Spitalului de Copii din Morelia
Profesor de Reumatologie, Facultatea de Medicină „Dr. Ignacio Chávez", UMSNH
Faringoamigdalita streptococică de grup A

Dr. Primo Cruz Borja
Oncolog pediatru, absolvent al Spitalului de Copii Federico Gómez din Mexic
Șeful Serviciului de Oncologie de la Spitalul de Copii din Morelia
Pneumonia la pacienții cu cancer

Dr. Uriel Chávez Flores
Pediatru
Medic rezident șef adjunct de alergologie la Departamentul de alergologie și imunologie al Spitalului de copii Federico Gómez din Mexic
Îngrijirea generală a pacientului pediatric cu infecții respiratorii

Dr. Silvia Chávez Gallegos
Oncolog pediatru, absolvent al Spitalului de Copii Federico Gómez din Mexic
Medic atașat Serviciului de Oncologie al Spitalului de Copii din Morelia
Pneumonia la pacienții cu cancer

Dr. María del Carmen Chávez Yépez
Pneumolog pediatru, absolvent al Institutului Național de Boli Respiratorii
Medic desemnat la Spitalul de Copii din Morelia
Pneumonie recurentă / Fibroză chistică și infecție respiratorie

Dr. Blanca Estela del Río Navarro
Alergolog pediatru
Șeful Departamentului de Alergie și Imunologie Clinică
Cercetător la Institutele Naționale de Sănătate, Nivelul II
Profesor titular al specialității Alergie și imunologie clinică
Membru al grupului Cochrane al Comitetului pentru Infecții:
Imunostimulante și prevenirea infecțiilor respiratorii recurente

Dr. Luis Arturo Eguiza Salomón
Specialist în Boli Infecțioase Pediatrice
Șef Serviciu Coordonare Pediatrică al Spitalului Regional „1 Octombrie", Institutul de Securitate și Servicii Sociale pentru Funcționarii Statului
Profesor titular de studii postuniversitare în pediatrie medicală, Facultatea de Medicină, Universitatea Națională Autonomă din Mexic
Profesor titular de Boli Infecțioase Clinice, Școala Superioară de Medicină, Institutul Politehnic Național
Secretar pentru Acțiune Academică, Asociația Mexicană de Boli Infecțioase Pediatrice, AC
Faringoamigdalita streptococică de grup A

Dr. Vianey Escobar López
Medic specialist în boli infecțioase pediatrice, atașat Serviciului de Pediatrie al Clinicii Spitalului nr. 196, Institutul Mexican de Securitate Socială
Membru al Asociației Mexicane de Boli Infecțioase Pediatrice
Răceală comună / Gripă (gripă)

Dr. Luis Javier Gavidia López
Specialist în Boli Infecțioase Pediatrice, Absolvent al Institutului Național de Pediatrie
Medic atașat Serviciului de Pediatrie al Spitalului General din Mexic
Membru al Asociației Mexicane de Boli Infecțioase Pediatrice
Pneumonia cu Haemophilus influenzae

Dr. Ireri García Juárez
Medic specialist în boli infecțioase pediatrice, absolvent al Spitalului de Pediatrie al Centrului Medical Național „Siglo XXI", Institutul Mexican de Securitate Socială (IMSS)
Master în Științe Medicale
Profesor la Facultatea de Medicină „Dr. Ignacio Chávez",

UMSNH
Medic la IMSS din Morelia
Membru al Asociației Mexicane de Boli Infecțioase Pediatrice
Sindrom respirator acut sever / pneumonie cu Mycoplasma pneumoniae

Dr. Mabel González Alemán
Specialist în Boli Infecțioase Pediatrice
Master în Boli Infecțioase Clinice și Boli Tropicale. Serviciul de Boli Infecțioase, Spitalul Universitar de Pediatrie „William Soler"
Profesor de pediatrie la Universitatea din Havana
Președintele Secției de Boli Infecțioase a Societății Cubaneze de Pediatrie
Șeful Grupului Național de Boli Infecțioase Pediatrice;
Președintele filialei cubaneze a SLIPE
Pneumonia cu Listeria monocytogenes

Dr. Efrén González Arenas
Medic specialist în boli infecțioase pediatrice, atașat Serviciului de Boli Infecțioase Pediatrice, Centrul Medical Național „20 de Noviembre", Institutul de Securitate și Servicii Sociale pentru Funcționarii Statului
Membru al Academiei Mexicane de Pediatrie
Răceală comună / Gripă (gripă)

Dr. Napoleon Gonzalez Saldaña
Specialist în Boli Infecțioase Pediatrice
Șeful Serviciului de Boli Infecțioase, Institutul Național de Pediatrie
Fost președinte al Asociației Mexicane de Boli Infecțioase Pediatrice
Fost președinte al Asociației Latino-Americane de Boli Infecțioase Pediatrice
Fost președinte al Asociației Mondiale de Boli Infecțioase Pediatrice
Faringita cu virusul Epstein-Barr (mononucleoza infecțioasă)

Dr. Víctor Manuel Granja Bermúdez
Specialist în Boli Infecțioase Pediatrice, absolvent al Institutului Național de Pediatrie
Pediatru specializat în alergologie
Membru cu drepturi depline al Societății Mexicane de Boli Infecțioase Pediatrice
Membru delegat al Societății Latino-Americane de Boli Infecțioase Pediatrice
Membru al Societății Americane de Microbiologie (ASM)
Membru al Consiliului Consultativ al Societății Latino-Americane de Boli Infecțioase Pediatrice
Membru corespondent al Colegiului Mexican al Pediatrilor Specializați în Imunologie Clinică și Alergologie
Membru al Societății Nicaraguene de Boli Infecțioase
Pneumonie gripală

Dr. Martín Guerrero Becerra
Medic specialist în boli infecțioase pediatrice la Spitalul Civil din Guadalajara „Fray Antonio Alcalde"
Master în Științe
Pneumonia cu Chlamydia pneumoniae

Dr. Francisca Hernández Hernández
Medic specialist în micologie
Departamentul de Microbiologie și Parazitologie, Facultatea de Medicină, Universitatea Națională Autonomă din Mexic
Șeful Laboratorului de Micologie Medicală Moleculară,
Profesor titular, Specializare „A"
Consilier pentru programe de masterat și doctorat în științe biomedicale

Membru al Sistemului Național de Cercetători, *Pneumonie Fungică Nivel I*

Dr. Rafael Hernández Magaña
Specialist în Boli Infecțioase Pediatrice, Absolvent al Spitalului de Copii Federico Gómez din Mexic
Șef de predare la Spitalul Aranda de la Parra, León, Guanajuato
Faringoamigdalita enterovirusă / Faringoamigdalita cu Arcanobacterium haemolitycum

MC Hilda G. Hernández Orozco
Epidemiolog
Master în Științe Medicale, Universitatea Națională Autonomă din Mexic
Specialist în Epidemiologie atașat Departamentului de Boli Infecțioase al Institutului Național de Pediatrie
Secretar Tehnic al Comitetului pentru Infecții Nosocomiale al Institutului Național de Pediatrie
Pneumonie dobândită în spital

Dr. José Fernando Huerta Romano
Specialist în Boli Infecțioase Pediatrice
Profesor titular al Cursului de Specializare în Infectologie, atașat Serviciului de Infectologie Pediatrică al Centrului Medical Național „20 de Noviembre", Institutul de Securitate și Servicii Sociale al Funcționarilor Statului
Pneumonia cu Haemophilus influenzae

Dr. Ángel Rito León Martínez
Medic specialist în boli infecțioase pediatrice, atașat Serviciului de Boli Infecțioase al Spitalului de Pediatrie din Sinaloa
Mastoidita

Dr. Fabiola López Camacho
Rezident în anul trei în Pediatrie, Spitalul de Copii Morelia
Faringoamigdalita cu adenovirus

Dr. Esteban López Gaytán
Oncolog pediatru, absolvent al Spitalului de Copii Federico Gómez din Mexic
Medic desemnat la Serviciul de Oncologie al Spitalului de Copii din Morelia
Pneumonia la pacienții cu cancer

Dr. Georgette M. López Granja
Doctor în Medicină și Chirurgie, Universitatea Americană, Managua, Nicaragua
Diplomă în Acupunctură și Fitoterapie, Institutul de Studii Superioare de Medicină Orientală, Managua, Nicaragua
Subinvestigator național, Spitalul de Copii „Manuel de Jesús Rivera".
Pneumonie gripală

Dr. Rubén López Martínez

Medic specialist în micologie
Departamentul de Microbiologie și Parazitologie, Facultatea de Medicină, Universitatea Națională Autonomă din Mexic

Șeful Laboratorului de Micologie Medicală
Profesor titular cu normă întreagă, specializarea „C”
Consilier pentru programe de masterat și doctorat în științe biomedicale
Membru al Sistemului Național de Cercetători, Nivelul I
Membru titular al Academiei Naționale de Medicină, Mexic
Pneumonia fungică

Dr. Antonio Luévanos Velázquez
Medic specialist în boli infecțioase pediatrice, atașat Serviciului de Boli Infecțioase Pediatrice, Spitalul Civil Vechi din Guadalajara „Fray Antonio Alcalde”
Profesor la nivel de licență și masterat la Universitatea din Guadalajara
Certificat de CMCP și CMCI
Membru al AMIP, SLIPE
Papilomatoza respiratorie recurentă

Dr. Eduardo Llausás Magaña
Specialist în boli infecțioase pediatrice și microbiolog
Șeful Serviciului de Boli Infecțioase, Spitalul de Pediatrie „Rigoberto Aguilar Pico” din Sinaloa
Profesor asociat de boli infecțioase, Facultatea de Medicină, Universitatea Autonomă din Sinaloa
Mastoidita

Dr. Mercedes Macías Parra
Medic atașat la Departamentul de Boli Infecțioase, Institutul Național de Pediatrie
Profesor asociat de studii postuniversitare în specialitatea Boli infecțioase pediatrice, Institutul Național de Pediatrie
Profesor asociat de pediatrie la ciclul de licență, Universitatea Autonomă Metropolitană
Membru cu drepturi depline al Academiei Naționale de Medicină
Membru cu drepturi depline al Academiei Mexicane de Pediatrie
Fost președinte al Asociației Mexicane de Boli Infecțioase Pediatrice
Fost președinte al Societății Latino-Americane de Boli Infecțioase Pediatrice
Tuberculoză pulmonară

Dr. Marco Antonio Macías Sánchez
Genetician pediatru
Profesor la Facultatea de Medicină, Zacatecas, Zacatecas
Membru al Asociației Mexicane de Boli Infecțioase Pediatrice
Fibroza chistică și infecția respiratorie

Dr. Benjamin Madrigal Alonso
Specialist în Boli Infecțioase Pediatrice
Profesor cercetător, șeful departamentului de Ginecologie, Obstetrică și Pediatrie, Centrul de Științe Biomedicale, Universitatea Autonomă din Aguascalientes
Membru cu drepturi depline al AMIP
Faringoamigdalită cauzată de herpes simplex / Faringoamigdalită cauzată de anaerobi

Dr. Pedro Antonio Martínez Arce
Specialist în Boli Infecțioase Pediatrice
Medic atașat Serviciului de Boli Infecțioase Pediatrice, Spitalul Civil Vechi din Guadalajara „Fray Antonio Alcalde”
Profesor la nivel de licență și masterat la Universitatea din Guadalajara
Certificat de CMCP și CMCI
Membru al AMIP, SLIPE
Papilomatoză respiratorie recurentă / pneumonie cu Mycoplasma pneumoniae

Dr. Lucila Martínez Medina
Specialist în Boli Infecțioase Pediatrice
Șef al Departamentului de Pediatrie la „Spitalul Centenario Miguel Hidalgo”, din Aguascalientes
Membru al Academiei Mexicane de Pediatrie
Președintele Asociației de Boli Infecțioase Pediatrice. *Abces pulmonar.*

Dr. Ma. Magdalena Martínez Rivera
Cardiolog pediatru
Ecocardiograf pediatru, absolvent al Institutului Național de Cardiologie „Ignacio Chávez”
Medic atașat la Spitalul „20 de Noviembre”, Institutul de Securitate și Servicii Sociale pentru Funcționarii Statului
Medic desemnat la Spitalul Matern și Copilărie din León, Guanajuato
Pneumonia la pacienții cu boli de inimă

Dr. Mónica Cecilia Mercado Uribe
Specialist în Boli Infecțioase Pediatrice
Medic atașat Serviciului de Boli Infecțioase Pediatrice, Spitalul Civil Vechi din Guadalajara „Fray Antonio Alcalde”
Pneumonia cu Mycoplasma pneumoniae

Dr. Lizette Montejano Elías
Rezident pediatru
Divizia de Pediatrie, Spitalul Central „Dr. Ignacio Morones Prieto”, San Luis Potosí
Bronșiolita cauzată de virusul sincițial respirator

Dr. Alfredo Morayta Ramírez Corona
Chirurg pediatru, neonatolog, specialist în boli infecțioase
Profesor, Facultatea de Medicină, Universitatea Națională Autonomă din Mexic
Membru al Academiei Mexicane de Pediatrie
Vicepreședinte al Asociației Mexicane de Boli Infecțioase Pediatrice
Otita medie acută și cronică

Dr. María Victoria Murillo Nery
Specialist în Boli Infecțioase Pediatrice
Master of Science, Spitalul Civil din Guadalajara „Fray Antonio Alcalde”
Pneumonia cu Chlamydia pneumoniae

Dr. Gonzalo Neme Díaz
Specialist în Boli Infecțioase Pediatrice

Director general al Spitalului de Copii „Rodolfo Nieto Padrón”, Ministerul Sănătății, Villahermosa, Tabasco.

Faringoamigdalita datorată anaerobilor.

Dr. Daniel Ernesto Noyola Charpitel
Specialist în Boli Infecțioase Pediatrice
Profesor-cercetător, Departamentul de Microbiologie, Facultatea de Medicină, Universitatea Autonomă din San Luis Potosí
Divizia de Pediatrie, Spitalul Central „Dr. Ignacio Morones Prieto", San Luis Potosí
Bronşiolita cauzată de virusul sincițial respirator

Dr. Uciel René Ochoa Pérez
Specialist în Boli Infecțioase Pediatrice
Profesor cercetător, Departamentul de Microbiologie, Facultatea de Medicină, Universitatea Autonomă din San Luis Potosí
Șeful Supravegherii Epidemiologice la Laboratorul de Sănătate Publică de Stat din San Luis Potosí
Pneumonia cu parvovirus uman

Dr. Carla María Odio Pérez
Specialist în Boli Infecțioase Pediatrice
Cercetător medical atașat la Spitalul Național de Copii din San José, Costa Rica
Președinte al Asociației Latino-Americane de Boli Infecțioase Pediatrice; Trezorier al Asociației Mondiale de Boli Infecțioase Pediatrice
Pneumonie atipică

Dr. Sofía Ortega Arceo
Medic repartizat la Clinica de Medicină de Familie nr. 20, Institutul Mexican de Securitate Socială
Faringoamigdalita streptococică de grup A

Dr. José Antonio Ortega Martell
Medic pediatru, alergolog și imunolog, absolvent al Institutului Național de Pediatrie
Profesor titular și fondator al Catedrei de Imunologie la Facultatea de Medicină a Universității Autonome din Statul Hidalgo
Vicepreședinte al Colegiului Mexican de Pediatri Specializați în Imunologie Clinică și Alergologie, mandatul 2008-2010
Imunodeficiențe și infecții ale tractului respirator

Dr. Javier Ortiz Ibarra
Specialist în Boli Infecțioase Pediatrice
Șeful Serviciului de Boli Infecțioase, Institutul Național de Perinatologie
Fost președinte al Asociației Mexicane de Boli Infecțioase Pediatrice
Membru al Asociației Latino-Americane de Boli Infecțioase Pediatrice
Pneumonia cu Ureaplasma urealyticum

Dr. Antonio de Jesús Osuna Huerta
Specialist în Boli Infecțioase Pediatrice
Membru cu drepturi depline al AMIP
Șeful Serviciului de Boli Infecțioase, Spitalul de Copii Rodolfo Nieto Padrón, Villahermosa, Tabasco
Faringoamigdalita anaerobă

Dr. Francisco Javier Otero Mendoza
Specialist în Boli Infecțioase Pediatrice, absolvent al Institutului Național de Pediatrie
Medic atașat la Departamentul de Boli Infecțioase al Institutului Național de Pediatrie
Membru cu drepturi depline al Asociației Mexicane de Boli Infecțioase Pediatrice
Membru al Asociației Mexicane de Infectologie și Microbiologie Clinică
Profesor de Boli Infecțioase la Școala Medicală Navală:
Faringoamigdalită cauzată de Mycoplasma pneumoniae

Dr. Gerardo del Carmen Palacios Saucedo
Specialist și cercetător în boli infecțioase pediatrice
Membru al Asociației Mexicane de Boli Infecțioase Pediatrice
Membru al Asociației Latino-Americane de Boli Infecțioase Pediatrice
Unitate Medicală de Înaltă Specialitate, Spitalul de Specialitate nr. 25, Institutul Mexican de Securitate Socială, Monterrey, Nuevo León
Pneumonie la pacienții cu SIDA / Empiem pleural / Pneumonie streptococică de grup B

Dr. Ofelia Pérez Pacheco
Intensivist pediatru, absolvent al Spitalului de Copii din Mexic „Federico Gómez" și al Centrului Medical Național „20 de Noviembre", Institutul de Securitate și Servicii Sociale pentru Funcționarii Statului
Facultatea de Medicină a Universității „Benito Juárez" din Oaxaca
Departamentul de Cercetare Clinică Diana de Especialidades, Oaxaca
Uvulită / Pneumonie herpetică simplex / Terapie respiratorie la pacienții cu infecție

Dr. Víctor Manuel Pérez-Pico
Specialist în Boli Infecțioase Pediatrice
Medic atașat Serviciului de Boli Infecțioase, Spitalul de Pediatrie „Rigoberto Aguilar Pico" din Sinaloa
Profesor asociat de boli infecțioase, Facultatea de Medicină, Universitatea Autonomă din Sinaloa
Master în Științe Medicale, Universitatea Națională Autonomă din Mexic
Mastoidita

Dr. Víctor Manuel Pérez Robles
Specialist în Boli Infecțioase Pediatrice, Absolvent al Institutului Național de Pediatrie
Master în Științe în Boli Infecțioase de la Institutul Național de Sănătate Publică
Profesor asociat al Cursului de Specializare în Pediatrie, Spitalul de Copii Federico Gómez din Mexic și al Universității Naționale Autonome din Mexic
Medic la Spitalul de Copii Morelos
Șeful Departamentului de Epidemiologie Spitalică la Spitalul de Copii Federico Gómez din Mexic
Membru cu drepturi depline al Asociației Mexicane de Boli Infecțioase Pediatrice
Sinuzită

Dr. Cirilo Pineda Tapia
Pneumolog pediatru
Master în Farmacobiologie

Master în Educație
Coordonator al Programului pentru Copilărie și Adolescență din Michoacán
Pneumonie prin aspirație / Copilul cu infecții respiratorii recurente / Pneumonie streptococică de grup A

Dr. Marciano Prado Pallares
Chirurg pediatru, absolvent al Spitalului de Copii din Mexic „Dr. Federico Gómez"
Atașat Serviciului de Chirurgie al Spitalului de Copii din Morelia
Empiem pleural

Dr. Jorge Quian
Specialist în Boli Infecțioase Pediatrice
Profesor asociat de pediatrie, Facultatea de Medicină Orientală din Uruguay
Directorul Centrului Obstetric și Pediatric HIV/SIDA din cadrul Centrului Spitalicesc „Pereira Rosell"
Pneumonia la pacienții cu SIDA

Dr. Armando Rentería Cárdenas
Medic specialist în boli infecțioase pediatrice, Facultatea de Medicină, Universitatea Autonomă din San Luis Potosí
Spitalul central „Dr. Ignacio Morones Prieto", San Luis Potosí
Membru al Asociației Mexicane de Boli Infecțioase Pediatrice
Membru al Asociației Latino-Americane de Boli Infecțioase Pediatrice
medic emerit
Tuse convulsivă

Dr. Mónica Reyes Berlanga
Specialist în Boli Infecțioase Pediatrice, Absolvent al Institutului Național de Pediatrie
Membru al Asociației Mexicane de Boli Infecțioase Pediatrice
Directorul COESIDA, Secretariatul de Sănătate al Statului Guanajuato
Profesor la Facultatea de Medicină, Universitatea din Guanajuato
Faringoamigdalita cauzata de Corynebacterium diphteriae

Dr. Ulises Reyes Gómez
Medic pediatru, absolvent al Spitalului Civil din Oaxaca
Facultatea de Medicină a Universității „Benito Juárez" din Oaxaca
Uvulită / Pneumonie cu Bocavirus / Pneumonie cu Brucella / Pneumonie cu Herpes simplex / Monitorizare neinvazivă a infecțiilor respiratorii inferioare / Terapie respiratorie la pacienții cu infecție

Dr. Ulises Reyes Hernández
Pediatru
Facultatea de Medicină, Universitatea Autonomă din San Luis Potosí
Unitatea de Cercetare Pediatrică, Institutul San Rafael, San Luis Potosí
Departamentul de Cercetare Clinică Diana de Especialidades, Oaxaca
Pneumonia Brucella

Dr. Joaquín Rincón Zuno
Specialist certificat în boli infecțioase pediatrice
Specialist în Boli Infecțioase la HMI ISSEMYM
Specialist în Boli Infecțioase la Spitalul General al Institutului de Securitate și Servicii Sociale pentru Funcționarii Statului, Toluca, statul Mexic
Profesor asociat de pediatrie, Universitatea Autonomă a Statului Mexic
Pneumonia cu Chlamydia psittaci

Dr. Raúl Romero Cabello
Parazitolog-Specialist în Boli Infecțioase, Facultatea de Medicină, Universitatea Națională Autonomă din Mexic
Spitalul General din Mexic, Ministerul Sănătății, *Parazitoză Pulmonară*

Dr. Aníbal Rosales Coria
Medic pediatru, absolvent al Centrului Medical Național Siglo XXI, Institutul Mexican de Securitate Socială
Fost președinte al Colegiului Pediatrilor din statul Michoacán
Profesor al Cursului de Pediatrie la Facultatea de Medicină „Dr. Ignacio Chávez", UMSNH
Bronşită

Dr. Miguel Ángel Rosas Vargas
Alergolog pediatru
Șeful Serviciului de Alergie și Imunologie Clinică, Spitalul de Copii Federico Gómez din Mexic
Membru cu drepturi depline al Academiei Mexicane de Pediatrie
Membru al Societății Medicilor, Spitalul de Copii Federico Gómez din Mexic
Membru al *Colegiului American de Alergie și Imunologie*
Imunodeficiențe și infecții ale tractului respirator / Îngrijiri generale ale pacientului pediatric cu infecție respiratorie

Dr. Laura Paola Salas Villar
Specialist în Boli Infecțioase Pediatrice
Unitate Medicală de Înaltă Specialitate, Spitalul de Specialitate nr. 25, Institutul Mexican de Securitate Socială, Monterrey, Nuevo León
Empiem pleural

Dr. Margarita Salcedo Chávez
Pneumolog pediatru cu pregătire postuniversitară în radiologie toracică
Medic atașat la Spitalul de Boli Respiratorii, Institutul Național de Boli Respiratorii
Imagistica în infecțiile respiratorii inferioare

Dr. María de Lourdes Patricia Sandoval Ramírez
Specialist în Boli Infecțioase Pediatrice
Medic repartizat la Spitalul General din Zona 1A Venados, Institutul Mexican de Securitate Socială
Membru cu drepturi depline al Academiei Mexicane de Pediatrie
Membru cu drepturi depline al Asociației Mexicane de Boli Infecțioase Pediatrice
Membru cu drepturi depline al Societății Latino-Americane de Boli Infecțioase Pediatrice
Laringotraheită / Epiglotită acută / Tuberculoză pulmonară

Dr. Lirio Solano González
Specialist în Boli Infecțioase Pediatrice, atașat Spitalului

Militar al Statului Mexic
Pneumonia cauzată de micobacterii atipice

Dr. Germán Sorchini Barrón
Specialist în Boli Infecțioase Pediatrice, Absolvent al Institutului Național de Pediatrie
Medic pediatru în Serviciul de Neonatologie și Boli Infecțioase
Medic personal la Spitalul General nr. 1 al Institutului Mexican de Securitate Socială, Saltillo, Coahuila
Membru activ și reprezentant în statul Coahuila al Asociației Mexicane de Boli Infecțioase
Președintele Colegiului de Pediatrie din statul Coahuila
Pneumonia cu Chlamydia trachomatis

Dr. Raúl Soria Villa
Pediatru, Neonatolog, Specialist în Boli Infecțioase Neonatale
Medic repartizat la Spitalul Regional din Uruapan, Michoacán
Pneumonia cu Ureaplasma urealyticum

Dr. Guillermo Soza Contreras
Specialist în Boli Infecțioase Pediatrice
Șeful Unității de izolare, Serviciul Pediatrie, Spitalul „Dr. Hernán Henríquez Aravena", Temuco, Chile
Profesor de Pediatrie, Universitatea La Frontera, Temuco, Chile
Pneumonia cu metapneumovirus uman

Dr. Eduardo Suárez Castañeda
Specialist în Boli Infecțioase Pediatrice
Master în Administrație și Predare Universitară
Coordonator de studii postuniversitare, Facultatea de Medicină, Universitatea din El Salvador
Șeful Departamentului de Pediatrie, Universitatea din El Salvador
Medic specialist la Spitalul Național de Copii Benjamin Bloom
Președinte al Asociației Salvadorene de Boli Infecțioase;
Fost președinte al Societății Latino-Americane de Boli Infecțioase Pediatrice
Fost președinte al Asociației Pediatrice din El Salvador:
Pneumonia stafilococică

QFB Sandra Suárez Moreno
Șeful Laboratorului de Cercetare în Microbiologie și Parazitologie de la Spitalul de Copii din Morelia
Profesor de Microbiologie la Facultatea de Biologie Chimico-Farmaceutică a UMSNH
Diagnosticul de laborator al infecțiilor respiratorii

Dr. Augusto Octavio Tejeda Koss
Pediatru
Medic atașat la Coordonarea Pediatrică, Spitalul Regional „1 Octombrie", Institutul de Securitate și Servicii Sociale pentru Funcționarii Statului
Profesor asociat al Cursului Postuniversitar de Pediatrie Medicală, Facultatea de Medicină, Universitatea Națională Autonomă din Mexic
Faringoamigdalita streptococică de grup A

Dr. Pablo Tregnaghi
Medic chirurg specializat în Boli Infecțioase Pediatrice.
Director al Zonei de Educație, Formare și Predare CEDEPAP din cadrul Centrului pentru Dezvoltarea Proiectelor Avansate (CEDEPAP), Córdoba, Argentina
Director al CEDEPAP TV, o publicație media digitală pentru diseminarea informațiilor medicale
Redactor-șef al „Science Report", o revistă digitală dedicată diseminării subiectelor științifice legate de sănătate
Membru al Serviciului de Boli Infecțioase al Spitalului de Copii al Pruncului Isus, Cordoba, Argentina
Membru al echipei de cercetare clinică a CEDEPAP, Córdoba, Argentina
Secretar al Comitetului de Cercetare Clinică al Societății Latino-Americane de Boli Infecțioase Pediatrice (SLIPE)
Membru al Comisiei Consultative pentru Educație Științifică din cadrul Ministerului Științei și Tehnologiei din cadrul Guvernului Provinciei Córdoba, Argentina. Membru cu drepturi depline, Comitetul Executiv de Infectologie al Societății Argentine de Pediatrie (SAP), filiala Córdoba.
Membru cu drepturi depline al Societății de Cercetare Clinică din Cordoba, Argentina (SICC)
Pneumonie cu Streptococcus pneumoniae

Dr. Miguel W. Tregnaghi
Medic chirurg specializat în boli infecțioase pediatrice.
Fondator și președinte al Societății Latino-Americane de Boli Infecțioase Pediatrice (SLIPE)
Fondator și președinte al Comitetului pentru Vaccinuri SLIPE și al Asociației Panamericane de Boli Infecțioase (API)
Profesor de Boli Infecțioase Pediatrice și Director General al Centrului pentru Dezvoltarea de Proiecte Avansate în Pediatrie (CEDEPAP), Córdoba, Argentina
Președintele Comitetului de Cercetare Clinică al SLIPE
Membru al Academiei de Științe din New York
Membru cu drepturi depline al Societății Argentine de Pediatrie; Membru fondator al Comitetului pentru Boli Infecțioase al Societății Argentine de Pediatrie
Premiul „Dr. Ramón Carrillo", cea mai înaltă distincție acordată de organul legislativ al provinciei Córdoba, Argentina
Pneumonie cu Streptococcus pneumoniae

Dr. Marcelo Tregnaghi
Medic chirurg specializat în pediatrie
Membru al echipei de cercetare clinică a Centrului pentru Dezvoltarea Proiectelor Avansate (CEDEPAP), Córdoba, Argentina
Membru al Serviciului de Boli Infecțioase al Spitalului de Copii al Pruncului Isus, Cordoba, Argentina
Membru cu drepturi depline, Societatea Latino-Americană de Boli Infecțioase Pediatrice (SLIPE)
Pneumonie cu Streptococcus pneumoniae

Dr. Esther Valencia Barajas
Alergolog pediatru
Medic atașat Serviciului de Alergologie al Spitalului de Copii din Morelia
Director medical al *Centrului Medical Notre Dame* , Morelia, Michoacán
Membru al Colegiului Mexican al Pediatrilor Specializați în Imunologie și Alergologie

Membru al *Colegiului American de Alergie și Imunologie Clinică*
Membru al *Academiei Europene de Alergie, Astm și Imunologie Clinică*
Imunitate a mucoasei respiratorii / Imunodeficiențe și infecții ale tractului respirator / Alergii și infecții / Imunostimulante și prevenirea infecțiilor respiratorii recurente / Îngrijire generală a pacientului pediatric cu infecții respiratorii

Dr. María Elena Vargas Mosso
Specialist în Boli Infecțioase Pediatrice
Medic repartizat la Spitalul Institutului de Securitate și Servicii Sociale pentru Funcționarii Statului, Morelia, Michoacán
Membru al Asociației Mexicane de Boli Infecțioase Pediatrice
Pneumonie anaerobă / Managementul antibioticelor, antiviralelor, antiparazitarelor, antituberculoaselor și antifungicelor la pacientul cu infecție respiratorie

Dr. Francisco Vargas Saucedo
Intensivist pediatric
Medic desemnat la Spitalul de Copii din Morelia
Președintele Asociației Medicilor de la Spitalul de Copii din Morelia
Profesor la Facultatea de Medicină „Dr. Ignacio Chávez", UMSNH
Insuficiență respiratorie acută secundară infecțiilor / Sindrom de disfuncție respiratorie secundar infecțiilor severe

Dr. Jorge A. Vázquez Narváez
Specialist în Boli Infecțioase Pediatrice, Absolvent al Spitalului de Copii Federico Gómez din Mexic
Medic atașat Serviciului de Boli Infecțioase al Spitalului de Copii din Morelia
Pneumonia la pacienții cu cancer

Dr. Martha Patricia Vidal Vázquez
Specialist în Boli Infecțioase Pediatrice, Absolvent al Institutului Național de Pediatrie
Membru cu drepturi depline al Asociației Mexicane de Boli Infecțioase Pediatrice
Pneumonia cu adenovirus

Dr. Ma. Linda Villagómez Rodríguez
Otorinolaringolog la Spitalul de Copii din Morelia
Membru al Asociației Mexicane a Otorinolaringologilor
Otită externă

Dr. Juan Pablo Yalaupari Mejía
Medic specialist în boli infecțioase pediatrice, atașat Serviciului de Epidemiologie al Spitalului de Femei, Ministerul Sănătății
Membru al Asociației Mexicane de Boli Infecțioase Pediatrice
Răceală comună / Gripă (gripă)

Dr. Anna Graciela Yee Arellano
Specialist în Boli Infecțioase Pediatrice, Absolvent al Institutului Național de Pediatrie și al Institutului de Tehnologie și Învățământ Superior din Monterrey (ITESM)
Profesor asociat la Cursul de Specializare în Pediatrie la Spitalul San José, ITESM
Profesor titular de boli infecțioase la Institutul de Tehnologie și Învățământ Superior din Monterrey
Director medical adjunct și șef al Departamentului de Boli Infecțioase de la Spitalul de Ginecologie și Obstetrică din Monterrey
Membru cu drepturi depline al Asociației Mexicane de Boli Infecțioase Pediatrice
Sinuzită

Dr. Benjamin Zepeda Ortega
Alergolog pediatru, absolvent al Spitalului de Copii Federico Gómez din Mexic
Medic la Centrul de Astm și Alergii din Mexic, membru al Colegiului Mexican de Pediatri Specializați în Imunologie și Alergii
Medic atașat Serviciului de Alergologie al Spitalului de Copii, IMIEM, Toluca, statul Mexic
Imunitate respiratorie a mucoasei / Alergii și infecții

Dr. Gabriela Zirate Arzate
Rezident în anul doi în Pediatrie la Spitalul de Copii din Morelia
Pneumonia cu varicelă

Prolog

Este o onoare pentru mine să fiu ales să scriu prefața la cartea * *Infecții respiratorii în pediatrie**, coordonată de Dr. Francisco Javier Ávila Cortés, un distins specialist în boli infecțioase pediatrice și fost președinte al Asociației Mexicane de Boli Infecțioase Pediatrice. El a avut curajul să reunească un număr mare de specialiști în boli infecțioase pediatrice, nu numai din Mexic, ci și din alte țări, precum Chile, Uruguay, El Salvador, Cuba, Nicaragua, Costa Rica și Argentina. Această lucrare, care cuprinde 73 de capitole, abordează subiecte precum imunologia pulmonară, imunomodulatorii și metodele de diagnostic pentru infecțiile respiratorii. De asemenea, acoperă cele mai frecvente patologii ale sistemului respirator, cum ar fi faringita, pneumonia și empiemele, și chiar patologii pulmonare rare, dar nu mai puțin importante și interesante, inclusiv parazitoze pulmonare sau pneumonia la pacienții cu boli exantematoase, pneumonii cauzate de agenți specifici și agenții etiologici cel mai recent publicați, de exemplu, bocavirusul, toate sub supravegherea și sprijinul echipei editoriale a McGraw-Hill Interamericana Editores.

Din aceste motive, cred că Dr. Francisco Ávila a depus un efort enorm pentru a reuni un grup atât de important de specialiști în boli infecțioase pediatrice pentru pregătirea acestei lucrări, despre care știm că va fi indispensabilă nu numai pentru studentul la medicină, ci și pentru medicul de familie, pediatru și specialist în boli infecțioase pediatrice și care va facilita cu siguranță tratamentul patologiilor respiratorii la copii.

Îl felicit pe Dr. Francisco Ávila pentru publicarea acestei lucrări și îi urez mult succes.

DR. NAPOLEON GONZALEZ SALDAÑA

Prefaţă

Este important pentru noi, în calitate de contribuitori la prima - ediție a volumului * *Infecții respiratorii în pediatrie**, să îndeplinim așteptările discutate încă de la apariția ideii de a publica o literatură atât de aprofundată. Conținutul include subiecte rar întâlnite în alte texte, multe dintre ele nici măcar nefiind prezente în articolele publicate în ultimii ani; prin urmare, aceasta este o carte cu adevărat originală.

Am avut norocul să avem medici de renume național și internațional care participă la specialitățile de pediatrie, pneumologie pediatrică, otorinolaringologie, neonatologie, parazitologie și micologie, precum și intensiviști pediatrici, epidemiologi, bacteriologi, chirurgi pediatri și, bineînțeles, o majoritate de specialiști și cercetători în boli infecțioase pediatrice. Această ediție include și colaboratori din țări prietene precum Cuba, El Salvador, Nicaragua, Uruguay, Chile, Costa Rica și Argentina. Un accent deosebit a fost pus pe expertiza în gestionarea și cercetarea acestor subiecte.

Dorim să le exprimăm sincera noastră recunoștință tuturor pentru timpul și contribuțiile valoroase acordate la această lucrare, care este atât de importantă pentru noi. Datorită originalității sale, utilitatea acestei cărți se va extinde nu numai la studenți, ci și la medicii de familie, pediatrii și diverși subspecialiști. Din acest motiv, acest text va deveni o carte de referință constantă în cabinet și, în special, la nivel de spital.

În cele din urmă, important va fi beneficiul care poate fi oferit copiilor cu probleme respiratorii infecțioase pentru a obține o calitate mai bună a îngrijirii.

Sperăm că va servi și ca o punte de întâlnire pentru medicii din țările din America Latină și sperăm să fie la înălțimea așteptărilor.

DR. FRANCISCO JAVIER ÁVILA CORTÉS

Conţinut

Contribuitori **x**

Prolog **XVII**

Prefață **XIX**

1. Epidemiologia infecțiilor respiratorii 1
2. Imunitatea mucoasei respiratorii 5
3. Răceală comună 11
4. Gripă (gripă) 16
5. Faringoamigdalita cu adenovirus 23
6. Faringoamigdalita cauzată de herpes simplex 27
7. Infecții faringiene cu enterovirus 32
8. Faringoamigdalita cauzata de *Corynebacterium diphteriae* 38
9. Faringita cu virusul Epstein-Barr (mononucleoză infecțioasă) 43
10. Faringoamigdalită streptococică de grup A 50
11. Faringoamigdalita cauzată de *Mycoplasma pneumoniae* 57
12. Faringoamigdalită anaerobă 63
13. Faringoamigdalita cauzată de *Arcanobacterium haemolitycum* 68
14. Sinuzită 72
15. Otită medie acută și cronică 81
16. Otită externă 87
17. Mastoidita 91
18. Laringotraheită 96
19. Epiglotită acută 101
20. Papilomatoza respiratorie recurentă 103
21. Uvulită 109
22. Bronșită 115
23. Tuse convulsivă 119
24. Bronșiolita cauzată de virusul sincițial respirator 125
25. Pneumonie gripală 130
26. Pneumonia cu metapneumovirus uman 135
27. Pneumonia cu Bocavirus 139
28. Sindrom respirator acut sever 145
29. Pneumonia varicelă-zosteriană 151
30. Pneumonie *cu Streptococcus pneumoniae* 155
31. Pneumonia *cu Haemophilus influenzae* 167
32. Pneumonia stafilococică 174
33. Pneumonie prin aspirație 182
34. Abces pulmonar 189
35. Pneumonie anaerobă 194
36. Pneumonie dobândită în spital 200
37. Pneumonie recurentă 210
38. infecții respiratorii recurente 221
39. Copilul de la creșă 229
40. Pneumonia *cu Mycoplasma pneumoniae* 235
41. Pneumonia *cu Chlamydia psittaci* 241
42. Pneumonia *cu Chlamydia pneumoniae* 245
43. Pneumonie cauzată de micobacterii atipice 253
44. Tuberculoză pulmonară 258
45. Pneumonie atipică 265
46. Pneumonia la pacienții cu SIDA 269
47. Empiem pleural 279
48. Pneumonie fungică 284
49. Alergie și infecție 296
50. Pneumonia cu adenovirus 309
51. Pneumonia *cu Brucella* 313
52. Pneumonia streptococică de grup A 320
53. Pneumonia la pacienții cu cancer 325

54. Pneumonia la pacienții cu boli de inimă 332
55. Fibroză chistică și infecție respiratorie 336
56. Pneumonia cu parvovirus uman 347
57. Pneumonia streptococică de grup B 352
58. Pneumonia *cu Listeria monocytogenes* 359
59. Pneumonia *cu Chlamydia trachomatis* 363
60. Pneumonia herpetică simplex 366
61. Infecții respiratorii cauzate de *Neisseria gonorrhoeae* 373
62. Pneumonia *cu Ureaplasma urealyticum* 384
63. Parazitoză pulmonară 387
64. Insuficiență respiratorie acută secundară infecțiilor 391
65. Sindromul disfuncției respiratorii secundar infecțiilor severe 401
66. Monitorizarea neinvazivă a infecțiilor respiratorii inferioare 405
67. Diagnosticul de laborator al infecțiilor respiratorii 412
68. Imagistică în infecțiile respiratorii inferioare 421
69. Imunostimulante și prevenirea infecțiilor respiratorii recurente 446
70. Terapia respiratorie la pacienții cu infecție 454
71. Îngrijirea generală a pacientului pediatric cu infecție respiratorie 467
72. Managementul antibioticelor, antiviralelor, antiparazitarelor, antituberculoaselor și antifungicelor la pacientul cu infecție respiratorie 478
73. Imunodeficiențe și infecții ale tractului respirator 491
Index alfabetic 501

CAPÍTULO 1

Epidemiologia infecțiilor respiratorii

Dr. Ramón Camacho Delgado

Conținut

- 1. Introducere
- 2. Definiție
- 3. Clasificare
- 4. Triada ecologică
  - 4.1 Agent
  - 4.2 Gazdă
  - 4.3 Atmosferă
  - 4.4 Mecanisme de transmisie
  - 4.5 Mortalitate
  - 4.6 Morbiditate
- 5. Prevenție medicală
- 6. Factori de boală prognoză
- 7. Diagnosticul infecții respiratorii acute
- 8. Tratament
  - 8.1 Planul A. Tratament pentru copii fără pneumonie
  - 8.2 Planul B. Tratamentul pneumoniei ușoare, fără factori de prognostic slabi
  - 8.3 Planul C. Tratamentul pneumoniei severe sau al pneumoniei ușoare cu factori de prognostic slabi
- Literatură

1. INTRODUCERE

Organizația Mondială a Sănătății (OMS) afirmă că infecțiile respiratorii acute au în comun atribute epidemiologice importante, inclusiv: distribuția globală; că în unele zone se comportă ca boli endemice, iar în altele ca epidemie; că rezervoarele sunt ființele umane; că modul de transmitere este prin contact direct, prin inhalarea picăturilor din aer, prin transmitere indirectă cu mâinile sau prin articole recent contaminate cu exudate nazofaringiene de la persoane infectate.

Cea mai mare incidență a infecțiilor tractului respirator în zonele temperate se observă toamna-iarna și uneori primăvara; în zonele tropicale acestea sunt de obicei mai frecvente în climatele umede și reci.

Consiliul pentru Organizații Internaționale de Științe Medicale (CIOMS) clasifică infecțiile tractului respirator superior ca supraglotice, inclusiv rinita virală acută sau faringita, cum ar fi răceala comună, și infecțiile tractului respirator inferior ca infraepiglotice, de exemplu crup, laringotraheită, traheobronșită virală acută, bronșită, bronșiolită sau pneumonie virală acută.

Organizația Panamericană a Sănătății grupează sub denumirea de *boli virale respiratorii acute* numeroase boli respiratorii acute de origine virală multiplă, cum ar fi rinovirusul, adenovirusul, coronavirusul, parainfluenza, virusul sincițial respirator, gripa și unele virusuri ECHO, cum ar fi Coxsackie tip A.

În prezent, infecțiile respiratorii acute la copii reprezintă o problemă de sănătate publică, deoarece reprezintă principala cauză a vizitelor la serviciile medicale din Mexic. Acestea sunt principala cauză de boală la copii, care prezintă de obicei între patru și opt episoade de infecții respiratorii pe an. Copiii cu vârsta sub 12 luni prezintă cel mai mare risc de deces, iar această grupă de vârstă reprezintă 80% din decesele cauzate de această cauză.

2. DEFINIŢIE

Infecție acută a tractului respirator superior. Este o boală infecțioasă care afectează sistemul respirator, deasupra corzilor vocale, pentru o perioadă mai mică de 15 zile.

Infecție acută a tractului respirator inferior . Este o boală infecțioasă care afectează sistemul respirator, de la corzile vocale în jos, pentru o perioadă mai mică de 15 zile.

3. CLASIFICARE

Infecțiile respiratorii acute, după caracteristicile clinice, se clasifică în cazuri precum: fără pneumonie, cu pneumonie și detresă respiratorie ușoară (polipnee sau tahipnee) și cu pneumonie și detresă respiratorie severă (retractii), cianoză și disociere toracoabdominală.

4. TRIADA ECOLOGICĂ

4.1 Agent

Etiologia infecțiilor respiratorii în pediatrie este datorată în până la 90% din cazuri virusurilor, inclusiv rinovirus, virus gripal, parainfluenza, adenovirus și virus sincițial respirator, cu evoluție autolimitată, astfel încât administrarea de antibiotice nu este necesară și este necesar doar tratamentul simptomatic.

În 10% din cazuri cauza este reprezentată de bacterii, de obicei coci, motiv pentru care este necesar tratamentul antimicrobian.

4.2 Gazdă

Factorii de risc ai gazdei sunt legați de aspecte legate de naștere, cum ar fi greutatea mică la naștere, prematuritatea și malnutriția, care cresc susceptibilitatea la infecții respiratorii și cresc probabilitatea apariției pneumoniei ca și cauză de deces.

Există și alți factori determinanți, cum ar fi absența alăptării din cauza aportului de anticorpi materni pe această cale, schemele de vaccinare incomplete și deficitul de vitamina A; aceste deficiențe sunt direct legate de procesele infecțioase, deoarece cauzează probleme imunologice, iar în cazul vitaminei A, metaboliții acesteia sunt esențiali pentru funcționarea limfocitelor B și T.

4.3 Atmosferă

Infecțiile respiratorii cresc în timpul iernii; lunile mai reci sunt asociate cu o mortalitate crescută cauzată de pneumonie. Alți factori de prognostic slab se datorează caracteristicilor specifice țărilor în curs de dezvoltare, inclusiv supraaglomerarea, dificultățile în obținerea apei curate, a salubrității și a electricității și expunerea la poluanți de mediu în locuințe, cum ar fi utilizarea lemnelor de foc pentru gătit sau încălzire în timpul vremii nefavorabile.

Obiceiurile de viață nesănătoase sunt legate și de prezența infecțiilor respiratorii, cum ar fi fumatul, care crește la fumătorii pasivi.

4.4 Mecanisme de transmisie

În infecțiile respiratorii la pediatrie, mecanismele de transmitere constau în contactul direct cu mâinile, prin respirație și prin picături provenite din strănut.

4.5 Mortalitate

UNICEF raportează că 14 milioane de copii mor în fiecare an la nivel mondial , dintre care 4 milioane mor din cauza infecțiilor respiratorii acute; cea mai mare incidență apare la copiii sub un an, 86% dintre aceste decese fiind cauzate de pneumonie. În Mexic, s-a stabilit că 55% din decese au loc la domiciliu, 83% din cazuri beneficiază de cel puțin o consultație medicală, iar în 52,6% din cazuri, certificatul de deces este eliberat de un medic diferit de medicul curant.

4.6 Morbiditate

Sistemul Național de Supraveghere Epidemiologică a publicat - cazurile de infecții respiratorii acute pe an, prezentate în Tabelul 1-1.

Acestea sunt principala cauză a asistenței medicale în - serviciile ambulatorii, serviciile de urgență și consultațiile private de medicină generală și de familie.

5. PREVENȚIE MEDICALĂ

Standardul oficial mexican NOM-031-SSA2 pentru îngrijirea sănătății copilului stabilește următoarele măsuri de prevenire a infecțiilor respiratorii acute, activități care s-au dovedit a fi eficiente:

- Asigurați alăptare exclusivă la sân în primele patru până la șase luni de viață și alăptare complementară după această vârstă.
- Monitorizați și, dacă este necesar, îndrumați familia cu privire la o nutriție corectă și alte măsuri care contribuie la corectarea stării nutriționale a copilului.
- Vaccinați împotriva rujeolei, tusei convulsive, difteriei și infecțiilor invazive cauzate de *Haemophilus influenzae* tip B, conform indicațiilor din Cardul Național de Vaccinare.
- Evitați fumatul în apropierea copiilor.
- Evitați arderea lemnelor sau folosirea brazierelor în încăperi închise.
- Evitați schimbările bruște de temperatură.
- Pe vreme rece, țineți copiii la cald.
- Asigurați un aport adecvat de lichide, fructe și legume galbene sau portocalii care conțin vitaminele A și C.
- Evitați supraaglomerarea umană pentru a reduce transmiterea acestor infecții.

I Cuadro 1-1. Infecciones respiratorias agudas por año

Años
[redacted]

- Aerisiți camera copilului.
- Promovarea îngrijirii medicale pentru copiii sănătoși.

6. FACTORI DE PROGNOSTIC SLAB

- Sugar sub un an cu antecedente de prematuritate.
- Malnutriție moderată sau severă.
- Sub două luni.
- Prezența unor imunodeficiențe.
- Decesul unui copil sub cinci ani în familie.
- Mamă analfabetă sau sub 17 ani.
- Dificultăți în transferul medical dacă starea copilului se agravează.

7. DIAGNOSTICUL INFECȚIILOR RESPIRATORII ACUTE

Pentru diagnosticarea infecțiilor respiratorii este necesară corelarea istoricului epidemiologic și a caracteristicilor clinice; în majoritatea cazurilor, etiologia este virală și doar în 10% tabloul clinic este produs de agenți bacterieni.

mai frecvente infecții respiratorii acute sunt:

Rinofaringită. Strănut, rinoree, obstrucție nazală, hiperemie faringiană și durere faringiană.

Faringită congestivă. Durere în gât, vezicule sau ulcerații și roșeață.

Faringoamigdalită purulentă. Exudat faringian, durere faringiană , limfadenopatie cervicală, febră și absența rinoreei.

Otită medie acută. Durere de urechi, perforație timpanică, - membrană timpanică fixă sau bombată și otororee.

Sinuzită. Cefalee, durere facială, rinoree mucopurulentă și febră.

Laringită. În principal disfonie și stridor laringian. **Bronșită.** Tuse productivă și raluri bronșice.

8. TRATAMENT

Tratamentul infecțiilor respiratorii acute este împărțit în trei planuri, conform Standardului Oficial Mexican:

- Planul A. Copii fără pneumonie.
- Planul B. Copii cu pneumonie ușoară, fără factori de prognostic slabi.
- Planul C. Copii cu pneumonie severă sau pneumonie ușoară cu factori de prognostic slabi.

8.1 Planul A. Tratament pentru copii fără pneumonie

- Creșteți aportul de lichide.
- Mențineți dieta obișnuită.
- Nu întrerupeți alăptarea.
- Dacă există secreții în urechi, curățați canalul auditiv extern cu tifon de trei ori pe zi. **Nu aplicați picături pentru urechi.**
- Controlul durerii, febrei și disconfortului general se face cu acetaminofen, 60 mg/kg/zi, administrat oral, împărțit în patru doze.
- Nu utilizați supozitoare pentru controlul febrei la copiii sub un an.
- Nu utilizați siropuri sau antihistaminice.
- Dacă există factori de prognostic nefavorabili, reevaluați cazul în 48 de ore.
- Explicați-i mamei de ce tusea este un mecanism de apărare care ar trebui încurajat.
- Verificați programul de vaccinare și administrați orice doză lipsă.
- Evaluați starea nutrițională, înregistrați greutatea și înălțimea în carnetul de vaccinare.
- Instruire pentru mamă privind îngrijirea la domiciliu și identificarea semnelor de avertizare.
- Luați în considerare utilizarea antibioticelor, deoarece majoritatea cazurilor sunt autolimitative.

8.2 Planul B. Tratament pentru pneumonia ușoară, fără factori de prognostic slabi

- Tratament ambulatoriu. **Nu spitalizați.**
- Antibiotice. Penicilină cu procaină, 400.000 UI la fiecare 24 de ore, timp de șapte zile, intramuscular, sau amoxicilină, 40 mg/kg împărțită în trei doze.
- Creșteți aportul de lichide.
- Mâncare obișnuită, dar în porții mici, mai des pe parcursul zilei.
- Controlul febrei se face cu acetaminofen, 60 mg/kg/zi, administrat oral, împărțit în patru doze.
- În caz de respirație șuierătoare: sirop de salbutamol, 0,2 până la 0,3 mg/kg/zi, în trei doze divizate, administrat oral. La copiii cu vârsta sub un an, se evaluează răspunsul în una sau două ore; dacă rezultatul este pozitiv , se continuă tratamentul cu salbutamol; dacă rezultatul este negativ, se întrerupe tratamentul. La copiii cu vârsta peste un an, se continuă.
- Educați mama astfel încât să poată recunoaște semnele de avertizare. Dacă se identifică oricare dintre următoarele semne, sfătuiți-o să meargă la unitatea sanitară: respirație rapidă, dificultăți de respirație, dificultăți la băut sau la alăptat; dacă bebelușul pare mai bolnav, reevaluați-l în 24 de ore sau mai devreme dacă starea se agravează.

8.3 Planul C. Tratamentul pneumoniei severe sau al pneumoniei ușoare cu factori de prognostic slabi

- Transfer imediat la spital.
- Transportați cu oxigen, dacă este necesar.
- Controlați febra cu acetaminofen, 15 mg/kg într-o singură doză orală.
- Dacă este prezentă respirație șuierătoare, se administrează salbutamol, 0,15 mg/kg per doză, oral sau inhalator, două pufuri cu distanțier de aer sau 0,1 ml de adrenalină 1:1000 subcutanat.
- Antibiotice. La sugarii sub două luni , amoxicilină, 50 mg/kg intramuscular sau amoxicilină orală.
- La copii cu vârsta cuprinsă între două luni și patru ani, benzilpenicilină sodică cristalină, 100.000 UI/kg, administrat intramuscular .

LITERATURĂ

Velásquez MO, Kuri MP. Sistemul Național de Supraveghere Epidemiologică , nr. 52, vol. 19, săptămâna 52, 27-21 decembrie 2002, p. 9.

Velásquez MO, Kuri MP. Sistemul Național de Supraveghere Epidemiologică, nr. 1, vol. 21, săptămâna 1, 4-10 ianuarie 2004, p. 11.

Velásquez MO, Kuri MP. Sistemul Național de Supraveghere Epidemiologică, nr.

2, vol. 22, săptămâna 2, 9-15 ianuarie 2005, p. 16.

Velásquez MO, Kuri MP. Sistemul Național de Supraveghere Epidemiologică , nr. 52, vol. 22, săptămâna 52, 25-31 decembrie 2005, p. 12.

Velásquez MO, Kuri MP. Sistemul Național de Supraveghere Epidemiologică , nr. 1, vol. 24, săptămâna 1, 25 decembrie - 6 ianuarie 2007, p. 4.

CAPÍTULO 2

Imunitatea mucoasei respiratorii

Dr. Benjamín Zepeda Ortega / Dr. Esther Valencia Barajas

Conținut

- 1. Introducere
- 2. Definiții
- 3. Celulele sistemului imunitar
- 4. Organele sistemului imunitar
- 5. Celule prezentatoare de de antigene ale mucoasa nazală
- 6. Celule prezentatoare de antigenelor tractului tractul respirator inferior
- 7. Imunitate
- 8. Sistemul imunitar frecvente în
  - 8.1 BALT
  - 8.2 NALT
  - 8.3 LALT
- 9. Distribuție și activarea imunitate mucoase
- 10. Inducție toleranţă în membranele
- Literatură

a membranelor mucoase

1. INTRODUCERE

Suprafața mucoasă a tractului respirator este colonizată de limfocite și celule prezentatoare de antigen (APC) care inițiază răspunsul imun împotriva antigenelor inhalate, acționând ca o barieră între mediul intern și cel extern . Mecanismele de apărare ale mucoasei respiratorii sunt esențiale pentru prevenirea colonizării tractului respirator de către agenți patogeni și introducerea antigenelor, precum și pentru medierea transportului activ de imunoglobuline, creând astfel o interacțiune între sistemul imunitar celular și cel umoral.

Fiecare inhalare conține mii de microorganisme și microparticule care sunt introduse în tractul respirator, ceea ce este bine tolerat, deoarece mucoasa respiratorie este echipată adecvat pentru a elimina materialul exogen prin două mecanisme: în căile respiratorii prin apărare mecanică caracterizată prin tuse, strănut și secreție de mucus, în timp ce în epiteliul alveolar macrofagele alveolare elimină antigenele care ajung în acest spațiu.

Țesutul limfoid asociat mucoasei (MALT) face parte din sistemul imunitar, deși funcționează oarecum independent de - sistemul imunitar sistemic. Este responsabil pentru protejarea membranelor mucoase împotriva agenților patogeni, atât în răspunsurile imune primare, cât și secundare. MALT este format din noduli de țesut limfoid, care, în funcție de localizarea lor, sunt numiți GALT *(țesuturi limfoide asociate intestinului) și BALT (țesuturi limfoide asociate bronhiilor* ***)*** *. GALT cuprinde tot* ***țesutul limfoid găsit în pereții*** intestinali *(ganglioni* ***limfatici ,*** *plăci* Peyer și foliculi limfoizi izolați), în timp ce BALT cuprinde tot țesutul *limfoid* (amigdale, adenoizi, ganglioni limfatici și foliculi limfoizi) situat în mucoasa respiratorie, de la căile nazale până la plămâni. Atunci când aceste mecanisme se deteriorează sau sunt insuficiente, apare o boală (infecție sau alergie); din acest motiv, este esențial să se cunoască mecanismele imunologice care au loc în mucoasa respiratorie.

2. DEFINIȚII

Imunitate. Reacție împotriva substanțelor străine, inclusiv microorganisme și macromolecule (proteine și polizaharide), indiferent de consecințele fiziologice sau patologice ale reacției respective. Celulele și moleculele responsabile de imunitate formează *sistemul imunitar* . Răspunsul colectiv și coordonat împotriva substanțelor străine se numește *răspuns imun* .

Imunitate înnăscută (imunitate naturală). Mecanisme biochimice și celulare care asigură prima linie de apărare împotriva microorganismelor. Principalele sale componente sunt: bariere fizice și chimice (piele, epitelii mucoase și substanțe antimicrobiene), celule fagocitare (neutrofile, macrofage), limfocite natural killer (NK), proteine din sânge (sistemul complementului) și citokine.

Imunitate adaptativă (imunitate dobândită). Un răspuns imun rezultat în urma expunerii la agenți infecțioși și neinfecțioși, a cărui magnitudine și capacitate defensivă cresc cu fiecare expunere succesivă. Principalele sale componente sunt limfocitele (limfocitele T [celule T] și limfocitele B [celule B]), precum și proteinele din sânge (anticorpi [Ab]). Există două tipuri de imunitate adaptativă.

Imunitate umorală. Mecanism de apărare împotriva - microorganismelor extracelulare și a toxinelor acestora mediat de proteinele sanguine și secrețiile mucoase numite *anticorpi* (IgA, IgG, IgM, IgE) produși de celulele B.

Imunitate celulară. Mecanism de apărare împotriva - microorganismelor intracelulare mediat de celulele T și produsele acestora.

Imunitate activă. Indusă de expunerea la un antigen străin.

Imunitate pasivă. Indusă prin transferul de ser sau limfocite de la o persoană cu imunitate specifică. Receptorul acestui transfer devine imunizat fără a fi fost expus la antigen.

Antigen (Ag). O substanță străină care declanșează imunitatea adaptivă, adică o moleculă care se leagă specific de un anticorp.

Anticorp (Ab). O proteină care se leagă specific de o anumită substanță, care constituie antigenul său. Este cunoscută sub numele de imunoglobulină.

Celule prezentatoare de antigen (PCA). Celule extrem de specializate care procesează antigenele prin afișarea fragmentelor peptidice pe suprafața lor, împreună cu moleculele necesare pentru activarea limfocitelor. Principalele PCA pentru limfocitele T sunt: celulele dendritice, macrofagele și limfocitele B. Pentru limfocitele B, acestea sunt: celulele dendritice foliculare.

Organe limfoide secundare. Structuri specializate în colectarea antigenelor din diferite compartimente anatomice. Exemplele includ: ganglionii limfatici, splina, țesutul limfoid asociat mucoasei (MALT), țesutul limfoid asociat intestinului (GALT) și țesutul limfoid asociat epiteliului bronșic (BALT).

Țesutul limfoid asociat mucoasei (MALT) cuprinde toate - celulele limfoide ale epiteliului și laminei propria situate sub suprafața mucoasei corpului. Principalele localizări sunt: GALT (țesut limfoid asociat intestinului), NALT (țesut limfoid asociat mucoasei nazale) și BALT (țesut limfoid asociat epiteliului bronșic).

Țesut limfoid asociat epiteliului bronșic (BALT). Un grup de celule și țesut limfoid din tractul respirator care induc un răspuns imun împotriva antigenelor inhalate și a infecțiilor respiratorii. Caracteristicile imunității adaptive sunt prezentate în Tabelul 2-1.

3. CELULE SISTEMULUI IMUNITAR

Celulele sistemului imunitar își au originea în măduva osoasă, unde multe dintre ele se maturizează. Apoi migrează în restul corpului pentru a monitoriza țesuturile, circulând în sânge și printr-o rețea specializată de vase numită *sistem limfatic.* Răspunsurile imune înnăscute și adaptive încep simultan cu sistemul hematopoietic în mezodermul striei primitive, la trei până la patru săptămâni de gestație. Până la 11-12 săptămâni de gestație, aceste celule sunt însămânțate în timus și măduva osoasă, care sunt stabilite ca organe principale cu funcție imunologică în uter. Timusul dă naștere limfocitelor T, importante în imunitatea mediată celular, iar măduva osoasă limfocitelor B, responsabile de imunitatea umorală. Concomitent cu aceste evenimente de maturare este dezvoltarea celulelor prezentatoare de antigen (APC), care includ macrofage și celule dendritice. Acestea, împreună cu limfocitele B, joacă un rol critic în prezentarea antigenului către limfocitele T și B. Celulele T pot fi împărțite în două tipuri principale: CD4 sau celule T helper, care facilitează interacțiunile dintre celulele T-T și T-B, și CD8 sau celule T citotoxice, care suprimă aceste interacțiuni și funcționează ca celule care distrug celulele străine. Celulele CD4 pot fi împărțite în continuare în celule Th1 , responsabile de imunitatea mediată celular, și celule Th2 , implicate în răspunsul

I Cuadro 2-1. Características principales de la inmunidad adaptativa

Característica	*Significado funcional*
Especificidad	Cada Ag desencadena una respuesta específica
Diversidad	Respuesta a una amplia variedad de Ag
Memoria	Amplificación de la respuesta ante exposición repetida al mismo Ag
Especialización	Respuestas adecuadas en contra de distintos tipos de microorganismos
Autolimitación	Respuesta ante el contacto con nuevos Ag
No respuesta contra sí mismo	Evita lesión del huésped durante la respuesta frente a Ag

umoral. Aceste subtipuri de celule T sunt influențate de diverse citokine, cum ar fi IL-2 și IFN-γ pentru celulele Th1 și IL-4 și IL-5 pentru celulele Th2 .

În timpul sarcinii și al lactației timpurii, modelul Th2 este dominant . Declinul funcției Th1 este în concordanță cu supraviețuirea fetală în timpul vieții intrauterine. După naștere, sugarul continuă să prezinte un model Th2 , dobândind un model predominant Th1 până la sfârșitul primului an de viață. La persoanele alergice, este prezent un profil Th2, cu o achiziție târzie a profilului Th1 . Suprafețele epiteliale ale tractului respirator și gastrointestinal sunt expuse continuu la o mare varietate de antigeni care au - potențialul de a induce răspunsuri patologice și inflamații. Pentru a evita acest lucru, gazda trebuie să dezvolte un răspuns sau o toleranță direcționată către celulele T. Acest mecanism poate fi observat în țesutul limfoid asociat mucoasei, unde IgA și imunitatea mediată celular joacă un rol esențial în excluderea antigenică pentru a preveni sensibilizarea sistemică. Cu toate acestea, rezultatele studiilor recente indică faptul că imunitatea mediată de celulele T la antigenii ingerați, inhalați sau topici este mecanismul imunologic esențial în recunoașterea și procesarea acestor antigeni și în rezoluția lor imunologică.

4. ORGANE ALE SISTEMULUI IMUNITAR

Timus. Un organ limfoepitelial situat în partea superioară a cavității toracice, unde are loc dezvoltarea celulelor T. Limfocitele imature părăsesc măduva osoasă (MO) și ajung în timus, unde sunt instruite să se transforme în celule T mature.

Ficat. Principalul organ responsabil pentru sintetizarea proteinelor sistemului complement. Conține un număr mare de celule fagocitare, care ingeră bacterii din sânge pe măsură ce acesta trece prin organ.

Măduva osoasă (MO). Locul unde are loc hematopoieza , generând astfel toate elementele celulare ale sângelui. Este, de asemenea, locul unde se dezvoltă celulele B, precum și sursa precursorilor limfoizi care dau naștere celulelor T atunci când acestea migrează către timus.

Amigdale. Agregate mari de celule limfoide organizate ca parte a sistemului imunitar asociat mucoasei. Acestea sunt situate pe palat, de ambele părți ale faringelui.

Adenoide. Acesta este țesut limfoid asociat mucoasei, situat în cavitatea nazală.

Ganglionii limfatici. Aceștia constituie unul dintre principalele organe limfatice secundare în care are loc răspunsul imun adaptiv; sunt răspândiți pe scară largă în tot corpul.

Splină. Un organ alcătuit din pulpă roșie implicată în eliminarea globulelor roșii vechi și pulpă albă formată din celule limfoide care răspund la antigene.

5. CELULE PREZENTATOARE DE ANTIGEN A MUCOASEI NAZALE

Subpopulațiile de celule dendritice (DC) din organism se găsesc adesea în interacțiune cu mediul . Acestea se găsesc în piele, căi respiratorii și intestin; datorită funcției lor de celule prezentatoare de antigen (APC), ele au în comun o gamă largă de caracteristici. Fiind barieră principală a sistemului imunitar, APC-urile migrează din sânge către țesuturile periferice pentru a capta antigene străine. Apoi migrează către organele limfoide pentru a stimula celulele T native și a promova dezvoltarea acestora în celule efectoare Th1 și Th2 .

În sistemul imunitar uman au fost descoperite două subgrupuri de celule dendritice (DC) cu funcționalități diferite: DC mieloide, care determină preferențial diferențierea celulelor T native în celule Th1 și sunt ulterior numite celule CD1; și DC plasmocitare, care reprezintă tipuri de CD2 numite celule dendritice plasmocitare (pDC) și au un profil de polarizare Th2 . Membrii majori ai sistemului CD1 sunt celulele Langerhans (LC) clasice. Celulele prezentatoare de antigen cu caracteristici ale LC au fost identificate în epiteliul nazal și lamina propria la indivizi sănătoși. Aceste celule asemănătoare LC exprimă IgE pe suprafața lor celulară. În al doilea rând, celulele precursoare LC sau LC care au deja o expresie scăzută a CD1a sunt localizate în epiteliul mucoasei nazale. În absența alergenilor invazivi, aceste DC se află în starea lor imatură. La pacienții atopici, un număr mare de celule poartă receptori IgE cu afinitate mare (FcsRI) și exprimă un număr mare de molecule costimulatoare (CD80 și CD86). Aproximativ 2% dintre acești receptori sunt identificați ca CD1a+ și canalizează moleculele de IgE pe suprafața lor celulară, în timp ce o altă porțiune a receptorului cu afinitate mare rămâne neocupată. Producția locală de IgE și IgE specific alergenului de către celulele B nazale și plasmocitele la pacienții cu rinită alergică este cea mai frecventă cauză a nivelurilor ridicate de IgE legate de CD în mucoasa nazală. Mediul citokinic din căile respiratorii în timpul expunerii este crucial în activarea și maturarea CD.

Mediatorii cheie ai recrutării celulare includ chemokinele TARC (chemokină reglatoare de activare timică) și MDC (chemokină derivată din macrofage), care sunt prezente în cantități mari în mucoasa căilor respiratorii și promovează recrutarea diferitelor tipuri de celule implicate în inflamația alergică, cum ar fi celulele dendritice (DC) și celulele T CD4+. Contactul cu alergenii declanșează o serie de evenimente care furnizează DC echipamentul necesar pentru a migra către ganglionii limfatici regionali și a activa celulele Th2 specifice alergenului . Provocarea alergenilor induce o creștere a eliberării de eozinofile, IL-8 și IL-13 și reglează activarea, expresia și secreția celulelor T (secreția RANTES: reglarea activării normale a celulelor T exprimate și secretate). Și mai interesantă este creșterea dramatică a altor subtipuri de CD: CD11c-, CD123+, CD45RA+ și CDp, care sunt prezente în număr mai mic în mucoasa nazală normală a indivizilor atopici și pot fi observate în timpul sezonului alergenic și după provocarea experimentală cu alergeni. Aceste celule CDp exprimă molecule de adeziune și sunt recrutate din țesutul limfoid organizat la locul inflamației prin aderarea la venulele exprimate endotelial. CD-urile plasmocitare sunt capabile să inducă celulele T native să producă citokine Th2 implicate în rezultatul și menținerea răspunsului inflamator în boala alergică a căilor respiratorii a mucoasei nazale.

Celulele care exprimă enzima catabolizantă a triptofanului (IDO) sunt capabile să inhibe proliferarea celulelor T *in vitro* și s-a demonstrat că reduc specificitatea răspunsului imun al celulelor T *in vivo.* Prin urmare, este plauzibil ca recrutarea acestui subtip reglator de pDC ca o consecință a unei provocări alergene să facă parte dintr-o încercare a sistemului imunitar de a provoca epuizarea specifică antigenului subtipurilor de celule T și de a bloca selectiv răspunsul imun al acestui subtip de celule T. În schimb , nu există dovezi concrete care să sugereze că pDC participă la imunologia tractului respirator inferior.

6. CELULE PREZENTATOARE DE ANTIGEN A CĂILOR RESPIRATORII INFERIOARE

Procesul inflamator cronic al tractului respirator la pacienții astmatici a atras atenția asupra înțelegerii mecanismelor de inducție și menținere a răspunsului imun alergic în acest țesut. Subpopulații distincte de celule dendritice (DC) au fost identificate la toate nivelurile tractului respirator, inclusiv epiteliul și submucoasa căilor respiratorii, interstițiul parenchimului pulmonar, țesutul care înconjoară venele pleurale și suprafața alveolară. Spre deosebire de DC-urile cutanate, care prezintă o rată de producție de aproximativ trei săptămâni la modelele animale, rata de producție a DC-urilor din tractul respirator și mucoase este mai rapidă, apărând în decurs de trei până la zece zile. Ca răspuns la provocarea cu alergeni, DC-urile din căile respiratorii recrutează imediat DC mieloide din sânge și produc factori chemotactici precum MIP-3α (proteina inflamatorie a macrofagelor 3a) și β-defensine epiteliale, inclusiv MDC, TARC, IL-8 și RANTES. Celulele dendritice dermice (DDC) exprimă receptorii chemokine CCR5 și CCR6, care recrutează continuu DC imature din măduva osoasă la plămân într-o buclă închisă. În paralel, numărul de celule dendritice mieloide CD1a+ HLA-DR+ din lamina propria plămânului crește în câteva ore de la expunerea la alergen. DC pot induce un răspuns inflamator pulmonar puternic, mediat de activarea celulelor T și a eozinofilelor care infiltrează căile respiratorii și sunt responsabile de creșterea producției de citokine Th2 : IL-4 și IL-5. De asemenea, acestea sunt responsabile de creșterea locală a producției de IgE la nivelul mucoasei de către celulele plasmatice. Ca mulți mediatori, factorii chemotactici precum TARC și MDC, pe lângă eliberarea de IL-16 de către DC și celulele epiteliale, sunt responsabili de recrutarea și activarea celulelor Th2 CCR4+ și CCR8+ , precum și a precursorilor DC. Expunerea respiratorie la alergeni induce de obicei dezvoltarea de celule T reglatoare mediate de celulele T de toleranță. Aceste descoperiri arată că celulele dendritice (DC) ale tractului respirator sunt esențiale atât pentru accelerarea, cât și pentru inhibarea răspunsului imun alergic inflamator.

7. IMUNITATEA MUCOZALĂ

Suprafața mucoasei reprezintă o componentă critică a repertoriului imunitar la mamifere. Cea mai abundentă imunoglobulină din țesuturile mucoase este IgA. Aproximativ 40 mg/kg de IgA sunt secretate zilnic, în special în tractul gastrointestinal, iar cantitatea totală de IgA sintetizată este aproape dublă față de cantitatea de IgG produsă zilnic la om. Celulele efectoare ale sistemului imunitar de pe suprafețele mucoase sunt limfocitele T CD41 și CD81, care reprezintă peste 80% din populația de celule limfoide din țesuturile mucoase.

8. SISTEM IMUNITAR COMUN ÎN MEMBRANELE MUCOASE

Rețeaua imunitară care operează în mucoasă este compusă din țesut limfoid asociat intestinului (GALT), epiteliu bronșic (BALT), țesut ocular, căi respiratorii superioare, glandele salivare, amigdalele, epiteliul nazofaringian (NALT), laringele (LALT), urechea medie, tractul genital, glandele mamare și produsele din laptele matern (Tabelul 2-2). Foliculii limfoizi organizați în GALT și BALT sunt considerați principalele situsuri de inducție a răspunsului imun al mucoasei.

8.1 BALT

Caracteristicile comune ale tuturor țesuturilor mucoase de inducție includ o suprafață epitelială cu celule M (celule micropliate) care căptușesc foliculii limfoizi. Epiteliul mucosal este o structură unică care, împreună cu celulele M, conține glande producătoare de mucină, limfocite, celule plasmatice , celule dendritice și macrofage. Aceste celule exprimă receptori polimerici de imunoglobulină (PIR), componente secretorii, complex major de histocompatibilitate (MHC) clasele I și II, molecule de adeziune și o varietate de citokine și chemokine. Celulele dendritice, care aparțin grupului de celule prezentatoare de antigen, sunt prezente în diferite componente ale sistemului imunitar mucosal comun, inclusiv țesutul limfoid organizat și epiteliul mucosal. Aceste celule sunt puternic asociate cu potențarea răspunsului imun și promovarea dezvoltării imunității active. Cu toate acestea, studii recente au sugerat că celulele dendritice pot spori inducerea toleranței mucoase. Funcția sa este atribuită, în parte, capacității sale de a exprima molecule costimulatoare (CD80, CD86) și alți liganzi accesorii necesari pentru a regla sau induce toleranța.

8.2 NALT

Zonele de inițiere sau inducție a răspunsului imun la nivelul

Cuadro 2-2. Componentes del sistema inmunitario común en mucosas del ser humano

Sitio de inducción: folículos linfoides organizados	*Sitio efector: células linfoides en lámina propia*
NALT, amígdalas salivales	Glándulas
BALT	Tejido ocular
GALT	Conjuntiva
Apéndice	Mucosa bronquial
Tejido linfoepitelial rectal	Mucosa gastrointestinal, tracto urogenital
Células B peritoneales	Glándulas mamarias, mucosa de oído medio

Modificado de: Ogra PL, Faden H, Welliver RC. Vaccination Strategies for Mucosal Immune Responses. *Clin Microbiol Rev,* 2001;14(2):430-45.

Studii recente efectuate pe rozătoare au arătat prezența țesutului limfoid organizat, asociat cu canalul nazofaringian. Acest țesut pare să aibă foliculi limfoizi bine dezvoltați, cu infiltrare intraepitelială marcată de limfocite și celule dendritice abundente. Foliculii limfoizi sunt căptușiți de epiteliu ciliat care conține câteva celule caliciforme și mai multe celule M, identice cu cele ale BALT și implicate în funcții imunologice similare, inclusiv recunoașterea antigenului și răspunsul imun mucosal ulterior la antigene specifice. La om, NALT este compus din glandele salivare și alte glande conținute în inelul Waldeyer, care constă dintr-o pereche de amigdale tubulare și palatine, precum și amigdale individuale situate în faringe și regiunea sublinguală. Acestea, împreună cu vegetațiile adenoide, au o funcție similară cu cea a GALT și BALT mucoase. Amigdalele sunt compuse dintr-o serie de elemente limfoide, inclusiv centre germinative foliculare, zone de mantă ale foliculilor limfoizi, o zonă extrafoliculară și un epiteliu reticular asemănător unei cripte la suprafață, care este în contact constant cu mediul extern. Acest epiteliu conține un număr considerabil de celule dendritice, celule M, celule B de memorie și celule B și T dispersate. Centrele germinative se formează la scurt timp după naștere în urma activării de către antigeni din mediul extern, iar plasmocitele apar în jurul celei de-a doua până la a treia săptămâni de viață. Spre deosebire de plăcile Peyer, amigdalele sunt compuse predominant din IgG *versus* IgA (60 până la 70% IgG *vs.* 15 până la 20% IgA).

8.3 LALT

Există dovezi care sugerează prezența țesutului limfoid organizat în laringe. Agregate limfoide au fost observate în epiglotă la 80% dintre copiii cu vârsta peste 22 de luni. În zona foliculară a acestor agregate, majoritatea celulelor par a fi celule B, unele celule T CD41+ sunt prezente în centrele germinale, iar zona interfoliculară conține un număr egal de celule B și T.

9. DISTRIBUȚIA ȘI ACTIVAREA IMUNITĂȚII MUCOASE

Țesutul limfoid al mucoasei este distribuit strategic în următoarele zone:

1. *Zone inductoare:* procesarea și inițierea răspunsului - imun.
2. *Zone efectoare:* răspuns imun umoral și celular.

mucoasei posedă elemente similare cu cele ale sistemului imun sistemic pentru captarea antigenului și inițierea răspunsului imun. Singura diferență fiind prezența celulelor M, care sunt celule epiteliale specializate în transportul antigenului, celelalte componente (celule prezentatoare de antigen, limfocite T și limfocite B) funcționează similar cu cele din răspunsul imun sistemic. Aceste componente celulare sunt localizate în amigdale, plăci Peyer, ganglioni limfatici și țesutul limfoid difuz. Pe scurt, contactul, transportul, procesarea și prezentarea antigenului de către limfocitele T și B au loc atât în țesutul limfoid asociat intestinului (GALT), cât și în țesutul limfoid asociat mucoasei (BALT). În zonele efectoare, majoritatea celulelor imune sunt limfocite T, care se găsesc între și sub celulele epiteliale (limfocite intraepiteliale) în lamina propria. Acestea sunt în principal limfocite T CD8+ (77%) și CD4+ și CD5+. Există, de asemenea, celule LB, care pot reacționa cu antigenul.

10. INDUCEREA TOLERANȚEI ÎN MEMBRANELE MUCOASE

Semnul distinctiv al răspunsului imun al mucoasei este dezvoltarea IgA secretorie; cu toate acestea, este clar că funcțiile sistemului imun al mucoasei includ și o participare vitală a altor izotipuri de imunoglobuline, inclusiv IgE, și a elementelor celulare, cum ar fi limfocitele intraepiteliale, celulele dendritice, celulele T și subtipurile acestora, precum și un spectru larg de citokine și chemokine imunoregulatoare și proinflamatorii.

Se pare că răspunsul imun la un antigen proteic administrat printr-o zonă mucoasă poate fi exprimat în felul următor:

- Răspuns imun al mucoasei cu IgA secretorii.
- Răspuns imun sistemic cu dezvoltarea de IgG și IgM serice și activarea imunității celulare.
- Dezvoltarea toleranței mucoase cu scăderea răspunsului imun sistemic, cu sau fără modificări ale reactivității IgA specifice mucoasei.

Mecanismul prin care se dezvoltă toleranța în membranele mucoase include următoarele etape:

- Inactivarea directă a limfocitelor sensibilizate de către Ag prin deleție clonală sau anergie.
- Interacțiunea dintre LT-urile reglatoare și efectoare (CD41, CD81, Th1) *vs* Th2) și receptorul celulelor T (TCR).
- Proteine tolerogene.
- Prelucrarea hepatică a Ag.
- Altele: complexe imune, anticorpi, antiidiotipii.

Factorii care favorizează un răspuns de tip Th1 (IFN-γ, IL-12) induc toleranță, în timp ce factorii care favorizează un răspuns de tip Th2 (IL-4, IL-10) sau Th3 (TGF-γ) îmbunătățesc răspunsul la dezvoltarea și persistența toleranței în țesuturile mucoase.

LITERATURĂ

Christodoulopoulos P, Cameron C, Durham S, *et al.* Patologia moleculară a bolilor alergice. II. Bolile căilor respiratorii superioare. *J Allergy Clin Immunol,* 2000;105:211.

Colavita AM, Hastie AT, Musani AI *și colab.* Cinetica producției de IL-10 după provocarea cu antigen segmentar la subiecții astmatici atopici. *J Allergy Clin Immunol,* 2000;106:880.

Goodnow CC. Căi către autotoleranță și tratamentul bolilor autoimune. *Lancet,* 2001;357:2115-2121.

Holers VM. Complement. En Rich RR, Fleisher TA, Shearer WT, *și alții. Imunologie clinică: principii și practică,* ed. a 2-a, St. Louis, Mosby, 2001; 1-18.

Kamradt T, Mitchison NA. Toleranță și autoimunitate. *N Engl J Med,* 2001;344:655-664.

Kenneth SN, Homer L, Twigg III. Mecanisme imunologice și non-imunologice de apărare pulmonară. *Middleton's Allergy Principles and Practice,* 2003;1:687-709.

Ogra PL, Faden H, Welliver RC. Strategii de vaccinare pentru răspunsuri imune la nivelul mucoasei. *Clin Microbiol Rev,* 2001;14(2):430-45.

Oppenheim JJ, Feldman M (eds). *Referință pentru citokine: un compendiu de citokine și alți mediatori ai apărării gazdei.* Londra: Academic Press, 2000.

Sampson HA. Reacții adverse la alimente. *Middleton's Allergy Principles and Practice,* 2003;2:1619-1643.

Shearer WT, Fleisher TA. Sistemul imunitar. *Middleton's Allergy Principles and Practice,* 2003;1:1-14.

Shevach EM, McHugh RS, Piccirillo CA *și alții.* Controlul activării celulelor T de către celulele T supresoare CD4+ CD25+. *Immunol Rev,* 2001;182:58.

Zlotnik A, Yoshie O. Chemokine: un nou sistem de clasificare și rolul lor în imunitate. *Immunity,* 2000;12:121-127.

CAPÍTULO 3

Răceală comună

Dr. Juan Pablo Yalaupari Mejía / Dr. Efrén González Arenas / Dr. Vianey Escobar López

Conținut

- 1. Istorie
- 2. Definiţie
- 3. Sinonimie
- 4. Epidemiologie
- 5. Etiologie
- 6. Fiziopatologie
- 7. Tablou clinic
- 8. Diagnostic diferenţial
- 9. Complicații
- 10. Prognoză
- 11. Tratament
- 12. Prevenirea
- Literatură

1. ISTORIE

Nu există nicio îndoială că răceala comună a avut un impact asupra evenimentelor istorice; cu toate acestea, simptomele mai complexe din timpurile antice erau mascate de procese infecțioase mai grave, cum ar fi gripa, ciuma, variola și alte boli infecțioase, inclusiv pneumonia, otita etc. Termenul „răceală comună" a apărut din cauza apariției unor simptome precum frisoane datorate expunerii la „frig". W. Kruse, în 1914, a demonstrat că răcelile se transmiteau prin administrarea nazală a spălărilor nazale de la persoanele bolnave la adulții sănătoși. W. Smith, în 1933, a anunțat cultivarea și izolarea virusului *gripal A* de la om.

2. DEFINIŢIE

Răceala comună este o boală virală acută, infecțioasă, caracterizată prin congestie nazală, strănut, rinoree , iritație faringiană, cu febră minimă sau fără febră.

3. SINONIMIE

Unii experți nu recomandă utilizarea termenilor infecție a tractului respirator superior și rinofaringită ca sinonime.

4. EPIDEMIOLOGIE

În regiunile cu climat temperat, răcelile sunt mai frecvente în sezonul de iarnă, unde infecțiile virale ale căilor respiratorii superioare au cea mai mare incidență, spre deosebire de regiunile cu climat tropical, unde aceste infecții sunt mai răspândite în sezonul ploios.

În plus, cele mai mari concentrații ale virusurilor responsabile de răceala comună se găsesc în secrețiile nazale , iar copiii sunt mai predispuși să le răspândească decât adulții prin strănut, suflarea nasului sau contaminarea suprafețelor externe cu mâinile infectate cu secreții nazale. În plus, proporția celor afectați este mai mare la bărbați decât la femei.

5. ETIOLOGIE

Studiile asupra agenților cauzali au arătat că sunt implicate diferite grupuri de virusuri, iar în cadrul fiecărui grup existând tipuri diferite (Tabelul 3-1).

Totuși, agentul cel mai prevalent este rinovirusul uman (HRV) (Fig. 3-1), deși și alte virusuri, cum ar fi metapneumovirusul uman (Fig. 3-2), coronavirusul uman (Fig. 3-3; vezi insertul color), virusul sincițial respirator (VRS), virusul parainfluenței tipurile I până la IV, Coxsackievirusul A21 și B3, virusul ECHO tipurile 11 și 20, adenovirusul și alte picornavirusuri, pot provoca simptome de răceală comună.

Virusurile respiratorii umane (VRU), dintre care există aproximativ 100 de serotipuri, aparțin familiei *Picornaviridae* (care include enterovirusuri). Sunt virusuri mici (aproximativ 25 nm în diametru), neîncapsulate și de formă icosaedrică (20 de laturi). Genomul lor constă dintr-o singură spirală de ARN. Devin instabile în medii acide (pH <5), dar pot supraviețui până la trei ore pe suprafețe.

Tabelul 3-1. Agenți infecțioși asociați cu răceala comună

Categorie	*Agenți*
Viruși frecvent responsabili	
Rinovirusul uman al răcelii comune Virusul paragripal Virus respirator sincițial Coronavirus uman Metapneumovirus uman	
Agenți infecțioși care provoacă ocazional simptome de răceală comună	
Adenovirus Enterovirus Virusul gripal Reovirus *Mycoplasma pneumoniae*	
Boli cu simptome inițiale sugestive pentru o răceală comună	
	Coccidioides immitis *Histoplasma capsulatum, Bordetella pertussis, Chlamydia psittaci, Coxiella burnetii*

Respirațiile respiratorii acute (RVA) cauzează 30 până la 50% din toate bolile respiratorii acute. Incidența scade treptat odată cu vârsta, copiii fiind infectați mai frecvent, iar rata scăzând la vârstnici. Infecțiile apar pe tot parcursul anului, dar cea mai mare incidență este de la începutul toamnei până la mijlocul sau sfârșitul primăverii. Transmiterea are loc prin picături respiratorii în timpul strănutului sau tusei sau prin contact apropiat și poate fi, de asemenea, răspândită prin mâini sau infecții cu conținut ridicat de vase contaminate cu secrețiile persoanelor infectate.

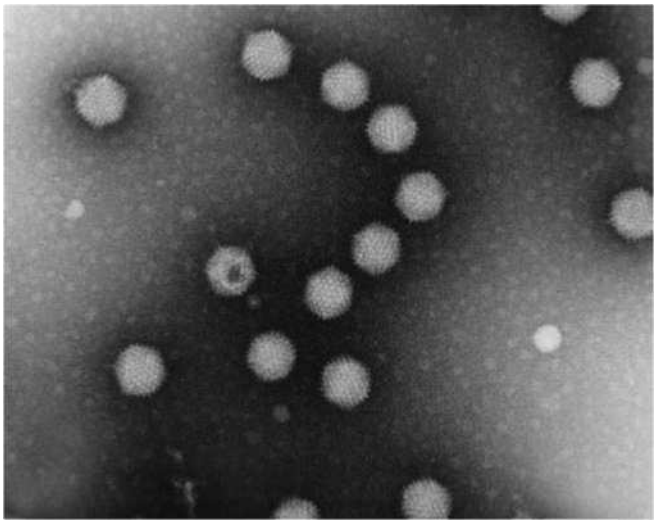


Fig. 3-1. Rinovirus humano.

6. FIZIOPATOLOGIE

Infecția cu virusurile implicate în răceala comună (aproximativ 200 de serotipuri diferite) se produce printr-un mecanism prin care secrețiile respiratorii care conțin virusul sunt transferate de la o gazdă infectată la o gazdă susceptibilă. Acest mecanism are loc prin picături respiratorii contaminate sau particule aerosolizate, fiecare tuse putând genera 10.000 de particule infecțioase, iar un strănut până la două milioane; diametrul lor este în general mai mic de 10 μm. Distribuția acestor particule depinde de diverși factori de mediu, dar cei trei cei mai importanți sunt temperatura, umiditatea și fluxul de aer. Un alt factor important este dimensiunea particulelor, deoarece particulele mai

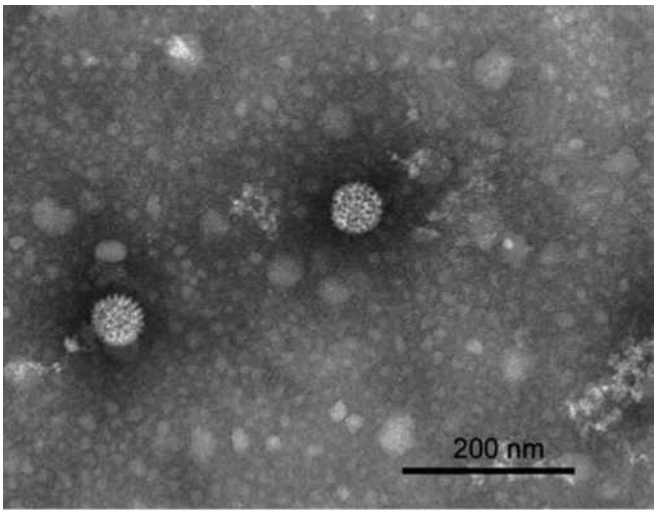


Fig. 3-2. Metaneumovirus humano.

mari pot fi prinse în nazofaringe, iar cele mai mici pot ajunge chiar și la nivelul tractului respirator mediu.

Odată ce virusul ajunge în tractul respirator, acesta se atașează de celula gazdă și trebuie să depășească sau să evite barierele naturale de apărare ale individului.

Procesul infecțios începe atunci când epitopii virali și receptorii foarte specifici de pe peretele celular gazdă interacționează, adoptând diverse forme de legături ionice, deoarece unele virusuri pot utiliza până la doi receptori ai celulei gazdă, ceea ce ajută la supraviețuirea lor și facilitează intrarea virusului în celulă pentru a o parazita printr-un mecanism similar endocitozei.

În interiorul endosomului, virusurile trebuie să își inițieze - strategia de replicare (fiecare virus face acest lucru într-un mod particular) folosind material genetic din celula gazdă. Odată ce replicarea virală primară și tropismul viral au început, acestea vor da naștere la o infecție locală cu eliberarea ulterioară a virusului din celula gazdă, care depinde de virusul specific. Această diseminare virală facilitează invazia celulelor adiacente și proximale, astfel încât în doar câteva cicluri de replicare virală, are loc o invazie extinsă a țesutului respirator și eliberarea de virusuri, provocând leziuni tisulare prin distrugerea celulelor epiteliale prin diverse mecanisme, în special apoptoza.

Virusurile sunt detectate de sistemul mononuclear al gazdei, care poate fagocita, dar nu și elibera virusuri, afectându-i funcția distructivă; acest lucru ar putea facilita diseminarea virală și complicațiile aferente.

Odată ce infecția este instalată, simptomele individului vor depinde de doi factori: imunocompetență sau modificări ale sistemului imunitar. Geneza actuală a manifestărilor clinice poate fi explicată mai pe deplin pe baza unei mai bune înțelegeri a mecanismelor moleculare implicate în aderența virală, endocitoză și replicare, cu sinteza și eliberarea consecventă a moleculelor mediatoare inflamatorii asociate cu mecanismele neuroendocrine (hipotalamus, glanda pituitară, glandele lacrimale).

Aceste manifestări sunt secundare răspunsului declanșat de virus în celulele epiteliale și subepiteliale, precum și sosirii leucocitelor polimorfonucleare la locul invaziei virale, cu posibila apoptoză a celulei gazdă și eliberarea consecutivă de citokine proinflamatorii. Aceste citokine vor genera răspunsuri locale și sistemice, stimularea secundară a mastocitelor și secreția de bradicinină și histamină în terminațiile nervoase parasimpatice, glandele lacrimale și alte structuri. Aceste cunoștințe conduc la un tratament mai bun și mai rapid al simptomelor cauzate de infecția virală.

7. TABLOUL CLINIC

Deoarece răceala comună are cauze multiple, tabloul clinic este foarte variabil. După o perioadă de incubație de una până la cinci zile, la sugari și preșcolari apar următoarele simptome: secreții nazale sau rinoree, obstrucție sau congestie nazală, dureri în gât, stare generală de rău, dureri de cap, secreții postnazale, febră ușoară și tuse. Alte simptome mai puțin frecvente includ mialgie, frisoane și arsuri oculare. La sugari, se pot observa febră de 38 până la 39 $^{\circ}$ C, iritabilitate, agitație și coriza. Obstrucția nazală poate interfera cu somnul și hrănirea și poate fi ocazional însoțită de vărsături și diaree.

Simptomele la copiii de vârstă școlară sunt foarte similare cu cele de la adulți; adică, afecțiunea este precedată de uscăciune și iritație a nasului și o senzație de zgârietură în gât. Câteva ore mai târziu, primele simptome sunt strănutul și rinoreea clară. Alte simptome includ dureri de cap, stare generală de rău, anorexie și febră ușoară. După 72 de ore, secreția nazală devine gălbuie. Din cauza secrețiilor nazale constante și a suflatului frecvent al nasului, apare excoriație în jurul nasului. Obstrucția nazală duce la respirație pe gură, ceea ce provoacă uscăciune a gâtului. Afecțiunea durează de obicei în medie șapte zile, dar disconfortul poate persista până la două săptămâni sau mai mult (Fig. 3-4; vezi insertul color).

8. DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

Clinic, este aproape imposibil să se suspecteze agentul cauzator al răcelii comune, deoarece marea majoritate a virusurilor implicate în acest sindrom clinic produc simptome foarte similare, care pot varia în funcție de imunocompetența gazdei. Simptomele sunt în general autolimitative, ceea ce face ca testele de laborator să fie impracticabile și prohibitive din punct de vedere al costurilor. În plus, testele de diagnostic disponibile în majoritatea laboratoarelor au o sensibilitate scăzută, iar unele microorganisme rămân neidentificate.

Totuși, odată cu apariția unor teste mai sensibile, cum ar fi reacția în lanț a polimerazei (PCR), a fost posibilă identificarea posibilului agent cauzal; alte teste includ izolarea virusului, studii imunoenzimatice, teste de imunofluorescență și teste de transcripție inversă. În general, aceste studii sunt efectuate în scopuri epidemiologice și sunt efectuate de laboratoare specializate în virologie.

9. COMPLICAȚII

Procesele virale predispun de obicei indivizii la infecții bacteriene, cum ar fi amigdalita streptococică, infecția urechii medii și sinuzita. Datorită semnificației lor, sunt menționate doar otita medie acută, bronșiolita și exacerbările bolilor pulmonare cronice.

Otita medie acută (OMA). S-a observat o asociere foarte importantă între infecțiile respiratorii

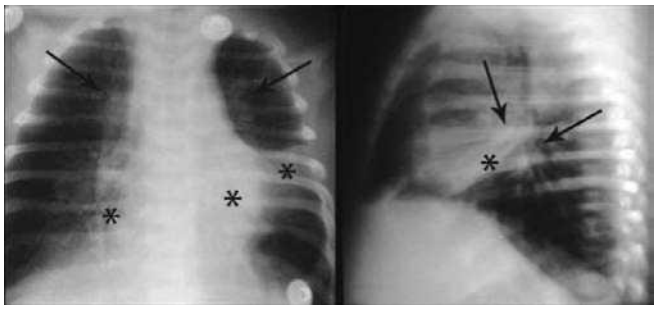


Fig. 3-6. Bronșiolită. Proiecții anterolaterale și laterale care prezintă umbre interstițiale centrale, bilaterale *(săgeți),* hiperinflație pulmonară și zone de atelectazie în ambii plămâni (*).

de virusuri și OMA (Fig. 3-5; vezi insertul color). Într-o analiză a lichidului urechii medii prin timpanocenteză și aspirat nazofaringian în cazurile de OMA, prezența rinovirusului uman, VSR și coronavirusului uman a fost detectată în 48% din cazuri prin reacție în lanț a polimerazei cu transcripție inversă (RT-PCR). Rinovirusul a fost agentul patogen cel mai frecvent detectat în 24% din cazuri în

lichidul urechii medii; VSR în 18%, urmat de coronavirus la 17% dintre copiii cu OMA.

Bronșiolită. Este o complicație foarte frecventă a VSR (fig. 3-6), deși în ultima vreme a fost implicat și metapneumovirusul uman, deoarece ambii agenți atacă copiii de la vârsta de șase luni.

Exacerbări în bolile pulmonare cronice.

Este important de menționat că populația pediatrică cu antecedente de atopie, și în special copiii cu rinită alergică și astm, reprezintă cea mai frecventă cauză asociată cu episoadele de exacerbare; s-a raportat chiar că până la 80% din aceste episoade de astm sunt declanșate de o infecție virală la nivelul tractului respirator superior.

Odată ce virusul asociat își identifică receptorul de adeziune celulară pe suprafața celulei epiteliale, acesta poate provoca un efect citopatic asupra celulei receptoare sau, prin parazitarea acesteia, activează cascada de citokine proinflamatorii, dintre care se remarcă interleukinele 1, 2, 6 și 8 (IL-1, 2, 6, 8), factorul de necroză tumorală (TNF) și interferonul alfa și beta. Cu toate acestea, probabil cea mai implicată citokină este IL-8 (chemotaxina), care este mesagerul biochimic responsabil pentru activarea sistemului monocitar-fagocitar; limfocitele T și B, precum și leucocitele polimorfonucleare, sunt proeminente. Aceste celule sintetizează, prin intermediul căii ciclooxigenazei sau lipoxigenazei, leucotriene, tromboxani și prostaglandine, printre alte substanțe, precum și citokine implicate în creșterea secreției de mucus și bronhospasm. Acest proces este întărit de stimularea mastocitelor cu interferon și de creșterea sintezei și eliberării kininelor care mediază răspunsul alergic. Efectul citopatic cauzat de virusuri, modificările secundare ale vâscozității mucusului, disfuncția ciliară și modificările activității imunoglobulinei A secretorii (IgA), printre alte modificări, facilitează colonizarea și invazia bacteriană. În al doilea rând, dezvoltarea unui proces infecțios mixt este cauza recurenței sau cronicizării infecțiilor tractului respirator superior.

10. PROGNOZĂ

Prognosticul pentru răceala comună la copii este excelent, indiferent de complicațiile cauzate de agenți bacterieni , cum ar fi otita medie, sinuzita, faringoamigdalita și infecțiile tractului respirator inferior.

11. TRATAMENT

Nu există niciun medicament care să vindece răceala comună. Prin urmare, antimicrobienele sunt complet contraindicate, deoarece sunt ineficiente împotriva virusurilor. Răspunsul imun al gazdei este cel care va elimina infecția; cu toate acestea, se pot face următoarele recomandări: beți multe lichide, odihniți-vă, folosiți ape de gură cu apă caldă sărată pentru a calma durerile în gât, eliminați mucusul din nasul sugarilor și evitați expunerea la fumul de tutun.

Utilizarea analgezicelor precum aspirina, paracetamolul și ibuprofenul poate fi recomandată , deoarece acestea sunt sigure și eficiente în reducerea simptomelor de durere și febră care însoțesc infecțiile virale care cauzează răceala comună.

Există ample oportunități pentru cercetarea agenților care pot scurta durata infecției cu RV, pot reduce severitatea simptomelor, pot minimiza infecțiile bacteriene secundare și exacerbările bolilor subiacente și pot reduce transmiterea virală. Până în prezent, nicio terapie antivirală nu a fost aprobată nici pentru prevenirea, nici pentru tratamentul infecției cu RV.

12. PREVENȚIE

Deși există o nevoie evidentă de vaccinuri care să poată preveni infecțiile cu VRS, RVH, coronavirusul uman, virusul paragripal și etapneumovirusul uman, progresele în acest domeniu sunt încă foarte lente.

De asemenea, s-a observat că reducerea poluării mediului sau scăderea inversiunilor termice în timpul iernii contribuie la îmbunătățirea sănătății respiratorii a copiilor și că infecțiile respiratorii virale nu au o evoluție lungă care s-ar complica cu infecții bacteriene suplimentare; de asemenea, în timpul sezonului polenic ar ajuta la prevenirea astmului și a febrei fânului la copii.

LITERATURĂ

Alho OP, Karttunen R, Karttunen TJ. Mucoasa nazală în răcelile naturale: efectele rinitei alergice și susceptibilitatea la sinuzită recurentă. *Clin Exp Im munol,* 2004;137:366-372.

Eccles R. Eficacitatea și siguranța analgezicelor fără prescripție medicală în tratamentul răcelii comune și gripei. *J Clin Pharm Ther,* 2006;31:309-319.

Eccles R. Înțelegerea simptomelor răcelii comune și gripei . *Lancet Infec Dis,* 2005;5:7:718-725.

Fraenkel DJ, Bardin PG, Sanderson G, Lampe F, Johnston SL, Holgate ST. Inflamația căilor respiratorii inferioare în timpul răcelilor cu rinovirus la subiecții normali și la cei astmatici. *Am J Respir Crit Care Med,* 1995;151:879-886.

García-García M, Calvo-Rey C, Martin del Valle F *și colab.* Infecții respiratorii prin metapneumovirus în lactante spitalizate. *An Pediatr* (Barc), 2004;61:213-218.

Gwaltney JM, Jr, Hendley JO. Transmiterea infecției experimentale cu rinovirus prin suprafețe contaminate. *Am J Epidemiol,* 1982;116:828-833.

Hoogen BG, Osterhaus ME, Pouchier RAM. Impactul clinic și diagnosticul infecției cu metapneumovirus uman. *Pediatr Infect Dis J,* 2004;23:S25-S32.

Lucy Bayer-Oglesby, Grize L, Gassner M *și alții.* Scăderea nivelurilor de poluare a aerului înconjurător și îmbunătățirea sănătății respiratorii la copiii elvețieni. *Environ Health Perpect,* 2005;113:1632-1637.

Mahl TA, Sheth K. Actualización en rinitis alérgica. *Pediatrics in Review* es pañol, 2006;27:3-8.

Mallia P, Message SD, Kebadze T, Parker H. Un model experimental de - exacerbări ale bolii pulmonare obstructive cronice induse de rinovirus: un studiu pilot. *Respiratory Research,* 2006;7:116.

Meissner HC, Rennels MB, Modele imprevizibile ale bolilor respiratorii virale la copii . *Pediatrics,* 2002;113:1814-1816.

Mygind N, Gwaltney MJ, Winther B, Owen HJ. Răceala comună și astmul . *Alergie,* 1999;54,Supl. 57:146-159.

Olson NH, Kolatkar PR, Oliviera MA *și colab* . Structura unui rinovirus uman complet cu molecula sa receptor. *Proc Natl Acad Sci,* SUA. 1993;90:507-51.

Olszewska W, Helson R, Openshaw PJ. Vaccinuri pentru prevenirea infecțiilor respiratorii: probleme și stadiu actual. *Expert Opin Investig Drugs* , 2004;13:681-689.

Papi A, Bellettato CM, Braccioni F *și alții.* Infecții și inflamația căilor respiratorii în

exacerbările severe ale bolii pulmonare obstructive cronice. *Amer J Respir & Crit Care Med,* 2006;173:1114-1121.

Patrick AK. Chimioterapie cu rinovirus. *Antiviral Res,* 2006;71:391-396.

Pitkaranta A, Virolamen A, Jero J, *et al.* Detectarea infecțiilor cu rinovirus, virus sincițial respirator și coronavirus în otita medie acută prin reacție în lanț a polimerazei cu transcriptază inversă. *Pediatrics,* 1998;102: 291-295.

Saturno Hernández PJ, Gomariz García J, Santiago García MC, Díaz Espinera JJ. Prescrierea inadecvată a antibioticelor în răceala comună: este posibil să se îmbunătățească? *Aten Primaria,* 1999;24:59-65.

Simasek M, Blandino AD. Tratamentul răcelii comune. *Am Fam Physician ,* 2007;75:515-520.

Treanor JJ, Mandell, Douglas și Bennett, editori. Virusul gripal. *Boli infecțioase . Principii și practică.* Ediția a 6-a, în spaniolă. Elsevier-Churchill -Livingstone. 1962;2060-2085.

CAPÍTULO 4

Gripă (gripă)

Dr. Juan Pablo Yalaupari Mejía / Dr. Efrén González Arenas / Dr. Vianey Escobar López

Conținut

- 1. Istorie
- 2. Definiţie
- 3. Sinonimie
- 4. Epidemiologie
- 5. Etiologie
- 6. Fiziopatologie
- 7. Tablou clinic
- 8. Complicații
- 9. Diagnostic
- 10. Diagnostic diferenţial
- 11. Tratament
  - 11.1 Inhibitori a proteinei M2
  - 11.2 Inhibitori de neuraminidază
- 12. Vaccinuri și profilaxie
- Literatură

1. ISTORIE

Termenul *de gripă* a fost introdus în Italia la începutul secolului al XV-lea pentru a descrie o epidemie atribuită influenței stelelor. Termenul a fost adoptat de englezi în secolul al XVIII-lea; în aceeași perioadă, francezii au numit boala la *grippe.*

Este dificil de stabilit istoria gripei în medicina antică; se pare că boala a existat de peste 2.000 de ani. Epidemia descrisă de Hipocrate în 412 î.Hr. a fost probabil gripa, care a început în decembrie, în urma unei schimbări sezoniere complicate de pneumonie . Prima epidemie acceptată a avut loc în 1173. Hirsch a înregistrat 299 de epidemii de gripă între 1173 și 1875.

În ultima vreme, au avut loc pandemii de gripă cauzate de diferite subtipuri de gripă A; acestea au fost înregistrate în 1874, 1889, 1900, 1918, 1957, 1968 și 1977. Cea mai notabilă pandemie de gripă a fost cea din 1918, cunoscută și sub numele de gripa spaniolă. Aceasta deține dubioasa distincție de a fi cauzat cea mai mare morbiditate și mortalitate din toate timpurile, cu peste 20 de milioane de decese înregistrate la nivel mondial.

2. DEFINIŢIE

Gripa este o boală respiratorie acută cauzată de o infecție provocată de virusurile gripale care afectează porțiunile superioare, inferioare sau ambele ale tractului respirator și este frecvent însoțită de simptome generale precum febră, dureri de cap, dureri musculare și slăbiciune.

Aproape în fiecare iarnă, apar focare ale acestei boli , de diferite amploare și severitate, producând o morbiditate considerabilă în populația generală, precum și o mortalitate ridicată la anumiți pacienți cu risc crescut, în principal din cauza complicațiilor pulmonare.

3. SINONIMIE

Cei mai comuni termeni cunoscuți sunt gripă, gripă și răceală (aceasta din urmă fiind o expresie familiară).

4. EPIDEMIOLOGIE

Focarele de gripă apar aproape în fiecare an, deși amploarea și severitatea lor variază considerabil. În ultimii 25 de ani, epidemiile sau pandemiile globale au avut loc aproximativ la fiecare 10 până la 15 ani, de la pandemia din 1918-1919. Epidemiile de gripă de tip A încep brusc , ating un vârf în două până la trei săptămâni, durează de obicei două până la trei luni și adesea se diminuează aproape la fel de repede pe cât au început. Primul semn al activității gripale într-o comunitate este o creștere a infecțiilor respiratorii în rândul copiilor care solicită asistență medicală.

Aceasta este urmată de o creștere a infecțiilor respiratorii asemănătoare gripei la adulți și, în cele din urmă, de un număr mai mare de spitalizări ale pacienților cu pneumonie, agravarea insuficienței cardiace și exacerbările bolilor pulmonare cronice. Aceasta duce la absenteism școlar și profesional. Creșterea deceselor cauzate de pneumonie și gripă se observă la sfârșitul epidemiei.

Epidemiile de gripă apar aproape exclusiv în lunile de iarnă în zonele temperate ale ambelor emisfere, cu rate de atac care variază de la o epidemie la alta; acestea afectează de obicei 10 până la 20% din populația generală. Se estimează că, în timpul pandemiei din 1957, rata de atac a gripei clinice a depășit 50% în orașe și că alte 25% din această populație ar fi putut suferi o infecție subclinică cu virusul gripal A.

Virusul gripal B provoacă, în general, focare mai puțin extinse și este asociat cu boli mai puțin severe decât cele cauzate de virusul gripal A.

Hemaglutinina și neuraminidaza virusului gripal B suferă variații mai puțin frecvente și mai puțin extinse decât cele ale virusurilor gripale A, ceea ce poate explica parțial extinderea mai mică a bolii.

Focarele de gripă B sunt cel mai adesea observate în școli și tabere militare, deși au apărut ocazional și în aziluri de bătrâni. Cea mai gravă complicație a infecției cu virusul gripal B este sindromul Reye.

Spre deosebire de virusurile gripale A și B, virusul gripal C pare a fi o cauză relativ minoră de boală la om. Acesta a fost asociat cu simptome similare cu cele ale răcelii comune și, ocazional, cu boli ale tractului respirator inferior.

Prevalența ridicată a anticorpilor serici împotriva acestui virus indică faptul că infecția asimptomatică poate fi frecventă.

Morbiditatea și mortalitatea asociate cu epidemiile de gripă rămân semnificative. Cazurile fatale apar de obicei la persoanele cu afecțiuni preexistente, cum ar fi bolile pulmonare cronice și bolile de inimă, precum și la persoanele cu vârste extreme, de exemplu, vârstnicii și copiii.

În prezent, se estimează că focarele de gripă interpandemică costă Statele Unite 12 miliarde de dolari anual. Dacă ar apărea o pandemie, costul anual al acesteia ar fi între 71 și 167 de miliarde de dolari, pentru o probabilitate de atac de 15% până la 35% din populație.

În Mexic, comportamentul gripei la vârsta pediatrică în perioada 1999-2005 a înregistrat variații ale ratelor naționale între 0,09 și 1,76 la 100.000 de locuitori, valoarea maximă fiind observată în anul 2000. Pe grupe de vârstă, cei mai afectați au fost cei < 1 an și cei între unu și patru ani (tabelul 4-1).

5. ETIOLOGIE

Virusurile gripale sunt membri ai familiei *Orthomyxoviridae,* dintre care virusurile A, B și C constituie trei genuri separate (Fig. 4-1; vezi insertul color). Desemnarea virusurilor gripale ca tipuri A, B sau C se bazează pe caracteristicile antigenice ale antigenelor nucleoproteinice (NP) și proteinei matriceale (M). Virusurile gripale A sunt în continuare subclasificate (subtipate) pe baza antigenelor hemaglutininei (H) și neuraminidazei (N); tulpinile individuale sunt desemnate în funcție de locul de origine, numărul izolatului, anul izolării și subtipul; de exemplu, grupa A/Moscova/10/99 (H3N2). Virusul gripal A are 15 subtipuri distincte H și 9 subtipuri distincte N, dintre care doar subtipurile H1, H2, H3, N1 și N2 au fost legate de focare răspândite de boală la om.

Virusurile gripale B și C sunt desemnate în mod similar , dar antigenele H și N ale acestor virusuri nu au primit denumiri de subtipuri deoarece variațiile intratipice ale antigenelor gripale B sunt mai puțin extinse decât cele ale virusurilor gripale A și este posibil să nu existe în virusul gripal C.

Virusurile gripale A și B sunt agenți patogeni umani majori

Cuadro 4-1. Incidencia de influenza por año y grupo de edad. Estados Unidos Mexicanos, 1999-2005

Año	*<1*	*1 a 4*	*5 a 14*
2005	0.52	0.58	0.46
2004	0.10	0.15	0.10
2003	1.81	1.31	0.61
2002	0.45	0.30	0.22
2001	0.53	0.27	0.23
2000	1.76	1.22	0.72
1999	0.37	0.23	0.09

En relación con la mortalidad, el Sistema Epidemiológico y Estadístico de las Defunciones para el 2004, registró 2 136 muertes en menores de un año, con una tasa de 109 por 100 000 habitantes, seguida por el grupo de uno a cuatro años, con 581 muertes y una tasa de 7.2, y para el grupo de cinco a 14 años, con 229 muertes y una tasa de 1.0, observándose que el grupo más vulnerable en la edad pediátrica fue el de lactantes.

și cei mai studiați din *familia Orthomyxoviridae.* Tipurile de virusuri A și B sunt similare din punct de vedere morfologic.

Virionii sunt particule sferice, de formă neregulată, cu diametrul de 80 până la 120 nm, cu o înveliș lipidic de la a cărui suprafață se proiectează glicoproteinele H și N. Hemaglutinina este locul prin care virusul se atașează de celulele receptoare, în timp ce neuraminidaza degradează receptorul și joacă un rol în eliberarea virusului din celulele infectate după ce s-a replicat în interiorul acestora. Virusurile gripale pătrund în celule prin endocitoză mediată de receptori, formând un endosom care conține virusurile.

Hemaglutinina virală mediază fuziunea membranei endozomale cu anvelopa virală, după care nucleocapsidele virale sunt eliberate în citoplasmă. Anticorpii împotriva antigenului H sunt principalii factori determinanți ai imunității împotriva virusului gripal, în timp ce cei îndreptați împotriva antigenului N limitează eliberarea virală și ajută la reducerea infecției.

Suprafața interioară a anvelopei lipidice conține proteinele M1 și M2, care sunt implicate în stabilizarea anvelopei și în asamblarea virusului. Virionul conține, de asemenea, antigenul NP, care este asociat cu genomul viral, precum și trei proteine polimeraze (P) care sunt esențiale pentru transcripție și sinteza ARN-ului viral.

Există două proteine nestructurale care funcționează ca antagoniști ai interferonului, unul ca regulator post-transcripțional (NS1) și celălalt ca factor de export nuclear (NS2 sau NEP).

Genomul virusurilor gripale A și B este format din opt segmente de ARN viral monocatenar care codifică proteine structurale și nestructurale. Deoarece genomul este segmentat, posibilitatea rearanjării genelor în timpul infecției este mare, iar acest fenomen a fost observat frecvent în celulele infectate cu mai mult de un virus gripal A.

6. FIZIOPATOLOGIE

Virusurile respiratorii invadează inițial și distrug doar celulele epiteliale respiratorii, dar inițiază leziuni care pot eroda progresiv stratul protector de mucus, expunând un număr mai mare de celule epiteliale . Pe măsură ce replicarea virală progresează, numeroși virioni invadează lumenul căilor respiratorii. În infecția incipientă, funcția ciliară este afectată, ceea ce poate contribui apoi la răspândirea virusului în căile respiratorii prin eliberarea de virioni de-a lungul acesteia. Secrețiile devin abundente și vâscoase, funcția ciliară devine mai puțin eficientă, iar celulele epiteliale sunt distruse.

În studiile experimentale pe animale, răspândirea infecției cu virusul gripal nu se oprește, în general, până când fiecare celulă epitelială columnară a căilor respiratorii nu este infectată. Rezultatul este denudarea completă a suprafețelor mari ale căilor respiratorii și acumularea unor cantități mari de transudat, exudat celular inflamator și celule epiteliale necrotice.

Dacă infecția progresează spre trahee și bronhii, rezultatul poate fi suprainfecția bacteriană, infecția și distrugerea parenchimului pulmonar și a epiteliului alveolar, obstrucția bronhiilor mai mici cu dopuri de mucus sau ambele. Această ultimă complicație este de o importanță mai mare la nou-născuți și sugari mici, dar în toate cazurile există o progresie spre hipoxie și modificări patologice care duc la dezvoltarea acidozei și la o acumulare incontrolabilă de exudat în căile respiratorii.

Factorii gazdă care contribuie la rezistența naturală împotriva virusului gripal sunt următorii:

a) Stratul de mucus care protejează suprafața epitelială și mișcarea ciliară continuă care îndepărtează particulele intravasculare din tractul respirator sănătos.
b) Lectine care leagă manoza, surfactant pulmonar, sialoglicoproteine prezente în mucus și transudat al căilor respiratorii.
c) Macrofagele alveolare. Acestea și alte mecanisme naturale de apărare pot fi reduse la nou-născuții prematuri, în timpul sarcinii, la pacienții cu boli pulmonare cronice, la pacienții imunocompromiși, la pacienții malnutriți sau la fumătorii cronici.

Când o persoană a fost infectată anterior cu o tulpină de virus gripal înrudită cu același subtip de hemaglutinină, anticorpii anti-hemaglutinină formați anterior pot intercepta și neutraliza infecția. Se consideră că IgA secretorie este cel mai relevant anticorp din tractul respirator superior, dar IgG oferă o protecție mai mare în plămâni. La concentrații mari, IgA polimerică poate bloca legarea virionilor de receptorii lor mai eficient decât IgG. Acest lucru se întâmplă prin inhibarea atât a fuziunii hemaglutininei de membrana endozomală, cât și a scindării proteinei M1 din complexul ribonucleoproteic al celulei țintă, blocând astfel intrarea virală în nucleu. La concentrații scăzute, atât anticorpii anti-hemaglutinină IgA, cât și cei IgG inhibă această legare.

Pe de altă parte, dacă anticorpii preexistenți nu oferă o protecție adecvată pentru a bloca instalarea infecției, protecția poate fi asigurată de două tipuri de celule nespecifice: macrofage activate și celule natural killer, plus două citokine importante: interferon gamma și interleukina-2, și limfocitele T CD4 și CD8. Limfocitele citotoxice CD8 recunosc determinanții unor proteine virale, ceea ce le face cel mai eficient sistem de apărare pentru tractul respirator inferior. Majoritatea acestor limfocite citotoxice sunt activate de determinanții proteinelor virale interne NP, M1 și P sau de proteina nestructurală NS1, care garantează un anumit grad de protecție încrucișată câțiva ani mai târziu, când celulele de memorie induse de celulele T sunt activate de diferite tulpini de virus gripal din aceeași specie A sau B. Funcția limfocitelor CD4 nu este la fel de relevantă în controlul infecției cu virusul gripal; răspunsul inflamator produs de acestea contribuie, de asemenea, la dezvoltarea pneumoniei, care poate duce la moartea pacientului.

7. TABLOUL CLINIC

Virusul gripal se răspândește de la persoană la persoană, în principal prin tuse și strănut ale persoanelor infectate. Perioada de incubație a virusului este de una până la patru zile (în medie, două zile).

Pacienții pot fi contagioși de la primele simptome până la aproximativ cinci zile de la debutul bolii; copiii, vârstnicii și pacienții imunocompromiși pot fi contagioși pentru o perioadă mai lungă, chiar și cu șase zile înainte de debutul tabloului clinic.

Tabloul clinic clasic se prezintă brusc, cu simptome sistemice comune, cum ar fi febră mare (în general peste 38,9 ° C), frisoane, cefalee, mialgie, astenie și adinamie. Simptomele respiratorii includ tuse seacă, strănut, rinoree sau congestie nazală, odinofagie, precum și eritem conjunctival și limfadenopatie cervicală. Pot apărea și simptome

gastrointestinale, mai frecvent la copii, precum greață, vărsături și diaree. Tabloul clinic se rezolvă după câteva zile, deși tusea și starea generală de rău pot dura mai mult de două săptămâni.

8. COMPLICAȚII

Gripa predispune adesea peste 20% dintre copiii sub șase ani la otită medie acută (OMA), iar aceste OMA sunt bacteriene în 65% din cazuri, așadar această complicație trebuie tratată cu antibiotice (Fig. 4-2; vezi insertul color). Alte complicații pot include exacerbarea astmului, fibroza chistică și bolile pulmonare cronice (Fig. 4-3).

Fig. 4-3. Pneumonie bazală dreaptă.

La unele persoane, boala poate fi exacerbată de afecțiuni subiacente, cum ar fi boli pulmonare sau cardiace, sau poate duce la pneumonie gripală sau pneumonie bacteriană secundară; au fost raportate, de asemenea, sindromul Reye, encefalopatia acută cu o rată a mortalității de 10 până la 14%, miozită, miocardită, mielită transversă, encefalită, sindrom Guillain-Barré și convulsii febrile.

Cea mai frecventă complicație este pneumonia bacteriană secundară infecției virale și apare ca o consecință a afectării mecanismelor de apărare ale aparatului mucociliar și a necrozei mucoasei respiratorii, ceea ce facilitează colonizarea bacteriană, în general de către *Staphylococcus aureus, Haemophilus influenzae* și *Streptococcus pneumoniae* (fig. 4-3).

9. DIAGNOSTIC

Virusul gripal poate fi izolat în faza acută, în special în primele 96 de ore de la debutul simptomelor. Bețișoarele faringiene sunt cel mai frecvent utilizate la copii și trebuie inoculate cât mai curând posibil, fie în embrioni de pui, fie în culturi celulare.

Virusul este identificat în 48 până la 72 de ore după - inoculare. De asemenea, poate fi detectat folosind teste rapide care identifică nucleoproteina sau neuraminidaza, care au o sensibilitate și specificitate de 60 până la 90% în comparație cu cultura celulară.

Metodele serologice necesită probe pereche, una prelevată în timpul fazei acute și cealaltă la 14 zile după prima. O creștere de patru ori sau mai mare a titrurilor în a doua probă, determinată prin inhibarea hemaglutinării sau fixarea complementului, confirmă diagnosticul.

10. DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

După cum s-a observat, gripa urmează un model sezonier, iar un diagnostic clinic poate fi pus cu un grad ridicat de certitudine.

În absența unui focar (adică în cazuri sporadice sau izolate) și numai pe motive clinice, *trebuie luată în considerare* orice boală respiratorie acută cauzată de diverși virusuri sau de Mycoplasma pneumoniae.

Amigdalita streptococică severă și pneumonia bacteriană - pot da impresia unei gripe acute, deși pneumoniile bacteriene nu au de obicei o evoluție care să se rezolve spontan.

11. TRATAMENT

Medicamentele antivirale pot fi utilizate pentru a trata și preveni infecția cu virusul gripal, deși nu înlocuiesc vaccinurile. Dacă sunt administrate în primele 48 de ore de la boală, acestea reduc severitatea simptomelor, scurtează durata bolii, scad probabilitatea de transmitere și scad riscul complicațiilor bacteriene.

În prezent, există două tipuri de medicamente antivirale disponibile:

- Inhibitori ai proteinei M2: Amantadină și rimantadină.
- Inhibitori de neuraminidază: Oseltamivir și zanamivir.

11.1 Inhibitori ai proteinei M2

Amantadina a fost primul antiviral aprobat pentru profilaxia gripei A (1966) și pentru tratamentul și profilaxia la adulți și copii cu vârsta peste un an (1976). Rimantadina este disponibilă din 1993 pentru tratamentul și profilaxia gripei A la adulți și pentru profilaxia la copii.

Mecanismul de acțiune al acestor antivirale este blocarea replicării virale prin inhibarea proteinei M2 prezente în anvelopa virală. Această proteină acționează ca un canal ionic care permite ionilor să pătrundă în virionul endocitozat, facilitând astfel fuziunea membranelor virale și endozomale. În acest fel, materialul genetic viral este eliberat în celula infectată, permițându-i să se replice în nucleu. Proteina M2 este prezentă doar în virusurile gripale de tip A; prin urmare, aceste antivirale nu sunt indicate pentru infecțiile cu gripă de tip B.

Rezistența la amantadină a fost documentată, în special în comunități închise, cum ar fi azilurile de bătrâni și unitățile sanitare, cu 10 până la 30% din cazuri raportate în unele serii și 1,5 până la 3,4% în altele. Rezistența se dezvoltă între două și șapte zile de la începerea tratamentului; s-a observat răspândirea virusurilor rezistente între contactele apropiate, cu o frecvență ridicată a rezistenței în izolatele de gripă A (H3N2).

Tratamentul antiviral se administrează timp de trei până la cinci zile sau până la 24 până la 48 de ore după rezoluția simptomelor , cu o eficacitate similară, scurtând durata simptomelor cu o medie de 24 de ore. Amantadina și rimantadina pot fi utilizate ca profilaxie la pacienții cu risc crescut; eficacitatea medie a amantadinei și rimantadinei pentru prevenirea gripei a fost estimată la 61%, respectiv 72%.

Amantadina traversează bariera hematoencefalică și poate provoca reacții adverse la nivelul sistemului nervos central, cum ar fi diskinezie, ataxie, halucinații, agitație și confuzie.

Reacțiile adverse ale rimantadinei sunt similare cu cele ale amantadinei în ceea ce privește tractul gastrointestinal, adică greață, vărsături și dispepsie, dar nu produc efecte la nivelul sistemului nervos central.

Amantadina se administrează pentru tratamentul gripei la adulți și copii cu vârsta de 12 ani și peste, în doză de 200 mg o dată pe zi sau 100 mg de două ori pe zi, timp de până la 24 până la 48 de ore după dispariția simptomelor. La copiii cu vârsta cuprinsă între unu și nouă an, doza este de 5 mg/kg pe zi (maximum 150 mg pe zi). La copiii cu vârsta cuprinsă între 10 și 11 ani, doza este de 100 mg de două ori pe zi. Dozele profilactice sunt aceleași , dar administrate timp de cel puțin șapte zile. Rimantadina se administrează ca tratament pentru gripă la adulți și copii cu vârsta de 10 ani și peste, în doză de 100 mg de două ori pe zi, timp de șapte zile. Pentru tratamentul profilactic la adulți și copii cu vârsta de 10 ani și peste, doza este de 100 mg de două ori pe zi, timp de cel puțin șapte zile. La copiii sub 10 ani, 5 mg/kg pe zi, cu un maxim de 150 mg pe zi, timp de cel puțin șapte zile.

11.2 Inhibitori de neuraminidază

Oseltamivirul a fost aprobat pentru profilaxia gripei la sfârșitul anului 2000, inclusiv pentru utilizarea sa la copiii cu vârsta peste un an; zanamivirul a fost aprobat pentru profilaxia gripei la copiii cu vârsta peste șapte ani. Ambele antivirale reduc severitatea și durata simptomelor gripale atunci când sunt administrate în primele 36 până la 48 de ore de la debutul simptomelor. Inhibitorii de neuraminidază interferează cu eliberarea descendenților virusului gripal din celulele infectate, prevenind infectarea altor celule și întrerupând astfel răspândirea infecției în tractul respirator. Mecanismul lor de acțiune implică inhibarea neuraminidazei, care este responsabilă de ruperea legăturii dintre particula virală nou formată și receptorul acidului sialic de pe membrana nucleară a celulei infectate. Această rupere permite eliberarea virusului pentru a infecta celule noi, mecanism care **nu** are loc atunci când neuraminidaza este inhibată. Replicarea virală în tractul respirator atinge vârful între 24 și 72 de ore de la debutul simptomelor; inhibitorii de neuraminidază acționează în timpul replicării virale, așa că trebuie administrați cât mai curând posibil.

La copiii cu gripă confirmată prin teste de laborator, s-a demonstrat că oseltamivirul și zanamivirul reduc simptomele cu 36, respectiv 30 de ore, iar la copiii cu astm, durata bolii a fost redusă cu până la 10 ore. La vârstnici, s-a demonstrat că inhibitorii de neuraminidază reduc incidența complicațiilor tractului respirator secundare infecției cu virusul gripal, precum și ratele de spitalizare. La pacienții pediatrici, oseltamivirul a redus incidența otitei medii ca complicație a gripei cu până la 44%. De asemenea, s-a demonstrat că inhibitorii de neuraminidază sunt eficienți în prevenirea gripei la adulții sănătoși atunci când sunt utilizați înainte de expunerea la contacți infectați, cu o eficacitate de 70% până la 90%; cu toate acestea, numai oseltamivirul este aprobat în Statele Unite pentru utilizare profilactică.

Oseltamivirul și zanamivirul au demonstrat o toxicitate scăzută și induc o rezistență mai mică; sunt eficiente împotriva tuturor subtipurilor de virus gripal. Zanamivirul se administrează prin inhalare și necesită utilizarea unui inhalator; poate induce bronhospasm și reduce funcția pulmonară, așa că trebuie evitat la pacienții cu astm și boală pulmonară obstructivă cronică. Poate provoca reacții adverse gastrointestinale, cum ar fi greață, vărsături și diaree, în 1 până la 2% din cazuri. Oseltamivirul poate provoca decompensare metabolică la pacienții diabetici, precum și aritmii, hepatită, colită pseudomembranoasă și confuzie în mai puțin de 1% din cazuri.

12. VACCINURI ȘI PROFILAXIE

Ministerul Sănătății din Mexic a recomandat, în noul Card Național de Imunizare pentru anul 2007, două doze de vaccin antigripal pentru copiii cu vârsta cuprinsă între șase și 35 de luni, o a doua doză fiind administrată la o lună după prima, urmată de revaccinare anuală până la vârsta de 35 de luni. Administrarea a două doze are o eficacitate de până la 87% în prevenirea gripei și a pneumoniei, spre deosebire de o singură doză (Tabelul 4-2).

În plus, se recomandă vaccinarea copiilor cu vârsta de șase luni împotriva gripei în fiecare an, în timpul toamnei și

Tabelul 4-2. Plan de administrare a vaccinului antigripal inactivat, în funcție de vârsta [de 1 an]

Vârstă	Doză în ml[2]	Numărul de doze	Calea [3]
6 până la 35 de luni	0,25	1 până la 2 [4]	Intramuscular
3 până la 8 ani	0,5	1 până la 2 [4]	Intramuscular
9 ani și peste	0,5	1	Intramuscular

[1] Printre producători se numără: Aventis Pasteur (Fluzone, aprobat pentru copiii cu vârsta de șase luni și peste) și Evans Bacines Ltd (Fluvirin, aprobat pentru copiii cu vârsta de patru ani și peste).
[2] Dozele sunt cele recomandate în ultimii ani.
[3] Pentru copii și adulți în vârstă, locul de aplicare recomandat este mușchiul deltoid. Pentru sugari și copii mici, se preferă fața anterolaterală a coapsei.
[4] Se recomandă ca acei copii care primesc pentru prima dată vaccinul antigripal inactivat să primească două doze la un interval de cel puțin o lună. A doua doză trebuie administrată înainte de decembrie, dacă este posibil.

persoanele în vârstă dacă prezintă unul sau mai mulți dintre următorii factori de risc specifici:

- Astm sau alte boli pulmonare cronice, cum ar fi fibroza chistică.
- Boală cardiacă semnificativă hemodinamic.
- Tulburări imunosupresoare sau tratament.
- Infecția cu virusul imunodeficienței umane (HIV).
- Anemia falciformă și alte hemoglobinopatii.
- Bolile care necesită utilizarea salicilaților pentru o perioadă lungă de timp, cum ar fi artrita reumatoidă sau sindromul Kawasaki, pot agrava pericolul apariției sindromului Reye după gripă.
- Insuficiență renală cronică.
- Tulburări metabolice cronice, inclusiv diabetul zaharat.

Vaccinurile actuale sunt extrem de purificate și sunt asociate cu puține reacții adverse. Până la 5% dintre indivizi prezintă o ușoară febră și un ușor disconfort general la opt până la 24 de ore după vaccinare, iar până la o treime pot prezenta roșeață sau

sensibilitate la locul injectării. Deoarece vaccinul este preparat în ouă, persoanele cu o hipersensibilitate reală la produsele din ouă trebuie desensibilizate sau nu primesc vaccinul. Deși vaccinul împotriva gripei porcine din 1976 a fost aparent asociat cu o frecvență mai mare a sindromului Guillain-Barré, acest lucru nu s-a mai întâmplat în cazul vaccinurilor antigripale administrate din 1976. Cu toate acestea, riscul apariției acestui sindrom după gripă depășește riscul potențial asociat cu vaccinarea.

Vaccinul antigripal nu provoacă exacerbări ale bolilor cronice ale SNC, cum ar fi scleroza multiplă. Vaccinul trebuie administrat la începutul toamnei, înainte de apariția focarelor de gripă, și repetat anual pentru a menține imunitatea împotriva celor mai recente tulpini ale virusului gripal.

Chimioprofilaxia cu amantadină și rimantadină în doze de 100 până la 200 mg zilnic are rate de eficacitate de 70 până la 100% împotriva bolii cauzate de virusul gripal A. Chimioprofilaxia cu oseltamivir (75 mg zilnic, oral) sau zanamivir (10 mg zilnic, prin inhalare) a dus la rate de eficacitate de 84 până la 89% împotriva gripei A și B. Chimioprofilaxia este mai probabil utilizată la persoanele cu risc crescut care nu au primit vaccinul antigripal sau care se află în situații în care - vaccinurile administrate anterior au fost relativ ineficiente din cauza modificărilor antigenice ale virusului circulant. În timpul unui focar, chimioprofilaxia antivirală poate fi administrată concomitent cu vaccinul inactivat, deoarece medicamentele nu interferează cu răspunsul imun la acesta din urmă. De fapt, există dovezi că efectele protectoare ale chimioprofilaxiei și vaccinării pot fi aditive. Cu toate acestea, administrarea concomitentă a chimioprofilaxiei și a vaccinului cu virus viu atenuat poate interfera cu răspunsul imun la acesta din urmă. Chimioprofilaxia poate fi utilizată și pentru controlul focarelor de gripă nosocomială. Pentru a realiza profilaxia, administrarea trebuie să înceapă imediat ce este identificată activitatea gripală și să continue pe durata focarului. Amantadina și rimantadina au fost aprobate pentru profilaxia la copiii cu vârsta de un an și peste, iar oseltamivirul a fost aprobat pentru profilaxia la copiii cu vârsta de 13 ani și peste (Tabelul 4-3).

LITERATURĂ

Allison MA, Daley MF, Crane LA *și alții.* Eficacitatea vaccinului antigripal la copiii sănătoși cu vârsta cuprinsă între 6 și 21 de luni în timpul sezonului 2003-2004. *J Pediatr,* decembrie 2006;149(6):755-762.

Tabelul 4-3. Medicamente antivirale împotriva gripei

	Amanda	*Rimantadina*	*Zanamivir*	*Oselta-mivir*
Virus	LA	LA	A și B	A și B
Administrație	Oral	Oral	Inhalare	Oral
Instrucțiuni de tratament	vârsta de 1 an sau mai mult	13 ani sau mai mult	7 ani sau mai mult	1 an și peste
Indicații aprobate pentru profilaxie [1]	vârsta de 1 an sau mai mult	vârsta de 1 an sau mai mult	Nu	13 ani și peste
Efecte adverse	Sistem nervos central, anxietate	Sistem nervos central, anxietate	Uimirea echipei Broncos	Greață, vărsături

[1] Vârste aprobate.

Academia Americană de Pediatrie. Gripă. Raportul Comitetului pentru Boli Infecțioase pe 2003, ediția a 26-a. Mexic: Interamericana, 2003; 449-458.

Aoki FY, Macleod MD, Paggiaro P, Carewicz O. Administrarea precoce a oseltamivirului oral crește beneficiile tratamentului gripal. *Journal Anti - microbial Chemotherapy,* 2003;51:123-129.

Colgan R, Michocki R, Greisman L, Wolff TA. Medicamente antivirale la gazda imunocompetentă: partea a II-a. Tratamentul gripei și al infecțiilor cu virusul respirator sincițial. *Am Fam Physician,* 2003;67(4):763-766.

Cooper NJ, Sutton AJ, Abrams KR, Waillo A. Eficacitatea inhibitorilor de neuraminidază în tratamentul și prevenirea gripei A și B: revizuire sistematică și meta-analiză a studiilor clinice randomizate controlate. *BMJ,* 2003;326:1235-1242.

Fehlmann E, Corre N, Abarca K, Godoy P, Montecinos L. Căutare a rezistenței la amantadină în tulpinile virusului gripal A izolate în Santiago, Chile, între 2001 și 2002. *Chil Infect,* 2005;22(2):141-146.

Hayden FG. Rezistența antivirală la virusurile gripale - implicații pentru gestionare și răspuns la pandemie. *N Engl J Med,* 2006;354(8):785-788.

Izurieta H. Gripa: aspecte epidemiologice de bază pentru dezvoltarea vaccinurilor. Buletinul Epidemiologic al PAHO Vol. 22 Nr. 3, septembrie 2001.

Kadser L, Wat C, Mills T, Mahoney P, Ward P. Impactul tratamentului cu oseltamivir asupra complicațiilor tractului respirator inferior și spitalizărilor legate de gripă. *Arch Intern Med,* 2003;163:1667-1672.

Kuri-Morales P, Cravioto-Quintana P, Ruiz-Rodríguez MA. Situația epidemiologică , ghiduri de laborator. În: Sistemul de supraveghere epidemiologică a gripei, ediția 1. 2006:17-22, 39-49.

Matheson NJ *și colab.* Inhibitori de neuraminidază pentru prevenirea și tratarea gripei la copii. Cochrane Database Syst Rev, 2003;3.

Matrosovich MN, Matrosovich TY, Gray T, Roberts NA, Klenk HD. Neurami - nidaza este importantă pentru inițierea infecției cu virusul gripal în epiteliul căilor respiratorii umane. *J Virology,* 2004;11:12665-2667.

Moscona A. Inhibitori de neuraminidază pentru gripă. *N Engl J Med,* 2005;353:1363-1373.

Oropesa S. Orthomyxovirus. În: Llop A, Valdes-Dapena M, Zuazo J. Medical Microbiology and Parasitology. Cuba: Editorial Ciencias Médicas, 2001.

Terabayashi T, Minoru M, Ueno M, Nakamura T, Urashima T. Inhibarea citopatiei induse de virusul gripal prin sialyglicoconjugate. *Carbohydrate Res,* 2006;341:2246-2253.

Torpy JM. Gripa. *JAMA,* 23 februarie 2005; Vol. 293, nr. 8.

Zimmerm RK, Hoberman A, Nowalk NP. Îmbunătățirea ratelor de vaccinare antigripală la copiii din zonele defavorizate cu risc ridicat pe parcursul a 2 ani de intervenție. *Ann Fam Med,* 2006;4:534-540.

CAPÍTULO 5

Faringoamigdalita cu adenovirus

Dr. Francisco Javier Ávila Cortés / Dr. Fabiola López Camacho

Conținut

- 1. Historia
- 2. Epidemiología
- 3. Etiología
- 4. Fisiopatogenia
- 5. Cuadro clínico
- 6. Complicaciones
- 7. Diagnóstico
  - 7.1 Imunofluorescență *(DACĂ)*
  - 7.2 Cultivare
  - 7.3 Serologie
- 8. Prevenirea și tratament
- Literatură

1. ISTORIE

Adenovirusurile au fost caracterizate pe larg de la descrierea lor inițială de către Hilleman și Werner în 1954; au fost izolate pentru prima dată de Rowe în 1953 din amigdalele umane (de unde și denumirea de „adenovirus"); de asemenea, au fost izolate în culturi umane din țesutul adenoid și amigdalian de la copii.

Este o familie de virusuri care infectează atât oamenii, cât și alte mamifere și păsări.

2. EPIDEMIOLOGIE

Adenovirusurile sunt responsabile pentru 5% din infecțiile respiratorii acute la copii și pentru unele infecții la adulți la nivel mondial. În general, acestea provoacă infecții ale tractului respirator mediu, care sunt de obicei autolimitate. Cu toate acestea, unele pot induce boli respiratorii cu morbiditate ridicată, în funcție de tipul specific de adenovirus și de starea imună a pacientului. Sunt mai frecvente iarna și la începutul verii, dar pot apărea pe tot parcursul anului.

Izolarea adenovirusului în unele țări din America Latină apare la 65% dintre copiii sub patru ani, cauzând 10% din infecțiile respiratorii care necesită spitalizare la această grupă de vârstă.

Infecția apare de obicei mai des la sugari și copii mici.

Adenovirusurile care cauzează infecții respiratorii sunt - dobândite prin contact direct cu particule de aerosoli și fomite. Acestea pot pătrunde în general prin conjunctivă și sunt adesea asociate cu piscinele care nu au suficient clor și cu utilizarea comună a prosoapelor.

Afecțiunea se manifestă ca febră faringoconjunctivală în focare. Poate fi transmisă în spitale prin intermediul personalului sau al echipamentelor contaminate.

Tulpinile care cauzează gastroenterita se transmit pe cale fecal-orală și sunt mai frecvente la copiii cu vârsta de patru ani.

Transmiterea virusului respirator este cea mai mare în primele zile, dar în unele cazuri, răspândirea poate avea loc timp de luni de zile.

Perioada de incubație este de două până la 14 zile pentru - infecțiile respiratorii și de trei până la 10 zile pentru diaree.

3. ETIOLOGIE

Adenovirusurile aparțin familiei Adenoviridae, genul *Mastadenovirus* (adenovirusuri de mamifere); există și un alt gen, *Aviadenovirus* (adenovirusuri aviare). În cadrul genului *Mastadenovirus* , există 51 de serotipuri imunologic distincte (șase subgrupuri, de la A la F), bazate pe proprietăți hemaglutinante și ADN, care pot provoca boli respiratorii (specii HAdV, B și C), conjunctivită (HAdV, B și D) și gastroenterită (HAdV-F, serotipurile 40 și 41). Analiza enzimelor de restricție permite identificarea diferitelor tipuri genomice în cadrul fiecărui serotip, dezvăluind o diversificare enormă (Tabelul 5-1).

I Cuadro 5-1. Subgéneros y serotipos de adenovirus relacionados con formas clínicas diferentes

Enfermedad	Grupo de riesgo	Subgénero	Serotipos
Faringitis aguda febril	Niños	C	1,2, 3, 5, 6, 7
Fiebre faringoconjuntival	Escolares	B	3, 7, 14
Bronquiolitis-neumonía	Lactantes	B-C	1, 2, 3, 7
Queratoconjuntivitis	General	B, C, E	4, 5, 11, 19, 3, 7
Cistitis hemorrágica aguda	Niños	B	11, 21
Gastroenteritis	Lactantes y niños	F	40, 41
Hepatitis	Trasplantados	C	1, 2, 5
Tracto genitourinario	Inmunocomprometidos	D	34, 35

Au un genom ADN bicatenar; sunt virusuri neîncapsulate cu diametrul cuprins între 70 și 90 nm. Capsida icosaedrică (20 de suprafețe triunghiulare și 12 vârfuri) are 252 de capsomere (240 sunt hexoni și 12 sunt pentoni la vârfuri); pentonii se termină în fibre cu un buton la capăt (glicoproteine responsabile de aderența la celulele endoteliale ale diferitelor țesuturi) și sunt responsabili de toxicitatea acestor virusuri. Această unitate complexă este toxică pentru celulele infectate, provocând moartea celulară prin inhibarea sintezei proteinelor. Hexonul, pentonul și fibra sunt trei polipeptide care joacă roluri importante în patogeneza virală; hexonul este proteina cea mai abundentă, are o capacitate mare de exprimare în celulele infectate și posedă situsuri antigenice comune pentru întreaga familie Adenoviridae. Este un homotrimer al proteinei hexon, o proteină complexă cu 900 de reziduuri cu pliuri sau bucle care conțin regiuni hipervariabile; Acestea diferă între diversele subgenuri și serotipuri, atât prin secvență, cât și prin lungime. Pentonul, la rândul său, are o caracteristică biologică relevantă: este citotoxic *in vitro* și este asociat cu deteriorarea țesuturilor. În cele din urmă, fibra participă la legarea la receptorul celular specific, permițând virusului să pătrundă în celulă. În ceea ce privește un alt grup de proteine produse în timpul ciclului de replicare și în ciuda importanței lor biologice în infecție, E1A și E1B, precum și cele legate de fenomenele de persistență virală, cum ar fi E2, nu sunt componente structurale ale virusului.

Virionii conțin 11 până la 14% ADN, sunt rezistenți la eter și au un pH ridicat, sunt inactivați la 56 ° C și majoritatea provoacă hemaglutinare.

Adenovirusurile nu au o înveliș lipidic, ceea ce le conferă proprietatea de a fi rezistente la agenții externi; în plus, acest lucru explică diferitele căi de transmitere, adică prin inhalare sau, mai îndepărtat, fecal-orală; această rezistență permite conservarea probelor clinice utilizate pentru izolare timp de câteva zile, spre deosebire de ceea ce se întâmplă de obicei cu alte virusuri care sunt în general mai sensibile la condițiile de mediu.

4. FIZIOPATOLOGIE

Adenovirusurile pătrund în celulele umane prin două tipuri diferite de receptori: receptorul primar, o proteină de 46 kDa cu funcție necunoscută, care se leagă atât de adenovirusuri, cât și de Coxsackievirusuri (cunoscut sub numele de CAR, *receptor Coxsackie-adenovirus),* și receptorul secundar, integrinele din familia Adenoviridae (cu subunități beta 1 și beta 2); pentru unele serotipuri, acest receptor cuprinde anumite reziduuri de acid sialic. După interacțiunea cu receptorul, virusul este internalizat în celulă prin endocitoză; activitatea toxică a pentonului este responsabilă de ruptura vacuolei fagocitare și eliberarea particulei în citoplasmă. Nucleul intră în nucleu, iar ADN-ul viral este eliberat.

Virusul atacă celula gazdă prin intermediul fibrelor de pentoză. Aceste fibre reacționează cu receptorii celulari și amplifică absorbția. După intrarea în celulă, virusul inhibă sinteza ADN-ului, ARN-ului și proteinelor celulare. Replicarea virală are loc în citoplasma celulelor infectate, în timp ce replicarea ADN-ului are loc în nucleu. Sinteza și asamblarea virală au loc în nucleu și sunt însoțite de efecte citopatice asupra celulelor mucoepiteliale, în principal cele ale tractului respirator, conjunctivei oculare, tractului gastrointestinal și tractului genitourinar.

În celulele infectate, apar trei tipuri de modificări: *a*) efectul litic, în care moartea celulară rezultă din infecția virală (celule mucoepiteliale); *b)* efectul de latență, în care resturile virale rămân în celula gazdă până când aceasta moare (amigdale, adenoide și plăci Peyer); și *c*) transformarea oncogenică, în care celulele cresc și se replică. Virusul poate trece nedetectat în aceste trei etape.

Adenovirusul se replică în asociere cu organele limfatice , iar viremia ulterioară poate provoca infecții secundare la nivelul organelor viscerale.

Există relații diferite între celula infectată și adenovirus; infecția productivă rezultă din replicarea virală completă urmată de liza celulară , așa cum se întâmplă în cazul infecției celulare acute, dar poate progresa spre latență odată cu persistența genomului viral. Gazdele imunocompetente sunt de obicei capabile să dezvolte rezistență la infecția cu adenovirus prin mecanisme umorale și celulare, deși importanța relativă a fiecăruia *in vivo este necunoscută* .

În ceea ce privește imunitatea umorală, răspunsul la adenovirus declanșează o reacție de neutralizare a anticorpilor specifică serotipului care cauzează infecția. Spre deosebire de ceea ce se întâmplă în cazul altor virusuri care provoacă răspunsuri ușoare și tranzitorii, răspunsul anticorpilor anti-adenovirus este de lungă durată, astfel încât majoritatea adulților au IgG anti-adenovirus. În consecință, majoritatea copiilor se nasc cu IgG dobândite transplacentar, ale căror niveluri scad la vârsta de șase până la opt luni, când încep infecțiile primare.

Adenovirusurile, inclusiv serotipurile 2 și 5, care cauzează în mod obișnuit infecții respiratorii autolimitate, pot evita răspunsul imun și pot produce infecții persistente, ceea ce explică răspândirea intermitentă a virusului timp de luni sau ani. Acestea sunt detectate chiar și în limfocitele din sângele periferic al adulților sănătoși și pot fi recuperate prin cultivarea amigdalelor umane. Acest lucru este mediat prin două mecanisme: unul

codificat de gena E1A, care conferă rezistență la liza de către celulele NK; și celălalt de gena E3, care previne exprimarea complexului major de histocompatibilitate clasa I (MHC).

5. TABLOUL CLINIC

Boala respiratorie febrilă este o infecție a tractului respirator care include febra ca principal simptom al infecției cu adenovirus.

Febra poate avea o evoluție variabilă, în funcție de serotip, dar poate fi ridicată, ajungând la 39 până la 40 ° C și poate persista timp de câteva zile sau chiar o săptămână (în medie, trei zile). Este însoțită de stare generală de rău, anorexie și odinofagie. Tusea seacă, răgușeala, rinoreea evidentă și vărsăturile sunt frecvente. Inflamația faringiană poate fi ușoară, dar ocazional este semnificativă, iar ulcerele mici pot fi prezente pe palatul moale și pe peretele faringian posterior. Uneori există leziuni albicioase punctuale pe amigdale, exudat purulent sau ambele. Această manifestare la copii este frecvent asociată cu *streptococul de grup A* , un tablou clinic care îi derutează frecvent pe medici. Antibioticele sunt adesea utilizate fără discriminare pentru această afecțiune.

Alte simptome frecvente includ rinita (inflamația mucoasei nazale), tusea și ganglionii limfatici regionali măriți. Otita medie acută este, de asemenea, frecventă; ocazional, adenovirusurile pot provoca bronșiolită secundară, sindrom de tip pertussis, crup, pneumonie virală necrozantă cu hiperreactivitate bronșică secundară și astm.

Febra faringoconjunctivală se observă în focare mici la copiii de vârstă școlară, iar simptomele includ ochi roșii, umflarea vizibilă a faringelui și a amigdalelor, febră, rinită și umflarea ganglionilor limfatici. Nu trebuie confundată cu keratoconjunctivita, care implică afectarea corneei și este extrem de contagioasă. Este foarte important de menționat că, după gripă, adenovirusul este unul dintre virusurile care afectează cel mai semnificativ sistemul imunitar la nivel mucosal și promovează stabilirea bacteriilor din flora normală; acest lucru este demonstrat printr-o creștere a manifestărilor de otită medie, sinuzită, bronșită și pneumonie bacteriană, printre altele.

6. COMPLICAȚII

Într-un studiu efectuat pe 145 de pacienți, cu vârste cuprinse între nou-născuți și 55 de ani, la Institutul Național de Boli Respiratorii din Mexico City, s-au constatat atacuri de astm la 53 de pacienți, exacerbări acute ale bronșitei cronice la 54 și insuficiență respiratorie acută fără antecedente de alți factori asociați la 38 de cazuri. Rezultatele au fost de 13,63% în primul grup, 13,46% în al doilea și 9,4% în al treilea.

Au fost descrise cazuri rare de miocardită, encefalită și meningoencefalită induse de adenovirus.

Foarte ocazional, adenovirusurile pot provoca infecții la pacienții imunocompromiși, rezultând cazuri severe de pneumonie sau infecție generalizată, în care agentul patogen poate fi izolat în diverse organe, de exemplu, în ficatul transplantat unui pacient.

7. DIAGNOSTIC

Este întotdeauna important să se recolteze probe la începutul infecției ; deși poate avea o evoluție subacută, numărul de particule virale la început va fi întotdeauna mai mare.

Atât forma clinică, cât și momentul debutului infecției trebuie luate în considerare la solicitarea unui studiu, deoarece utilitatea și domeniul de aplicare al fiecăreia dintre tehnici sunt variabile.

7.1 Imunofluorescență (IF)

Imunofluorescența (IF) poate fi utilă în observarea microscopică a probelor de secreție nazofaringiană folosind anticorpi monoclonali anti-hexon; cea mai bună probă se obține în primele patru până la cinci zile de la debutul simptomelor; este o tehnică simplă, rapidă și ușor de efectuat. În ciuda acestui fapt, pot apărea rezultate fals negative, deoarece se consideră că are o sensibilitate scăzută, variind de la 25% la 75%.

O altă tehnică de detectare a antigenelor ușor de obținut este detectarea particulelor de latex, care este cea mai utilă în gastroenterită.

Testul imunoenzimatic (EIA) este studiul de elecție pentru cercetarea antigenelor, având cea mai bună sensibilitate, de până la 80%.

Reacția în lanț a polimerazei (PCR) pentru detectarea - amplificării genomice este utilă, dar limitată de cost; are o sensibilitate mai mare decât alte teste.

7.2 Cultivare

Izolarea prin cultură este testul definitiv pentru a demonstra prezența adenovirusului datorită specificității sale ridicate, dar pot apărea rezultate fals negative.

7.3 Serologie

Principalele teste serologice sunt hemaglutinarea și ELISA; în cazul acestora, se recomandă repetarea recoltării probei de ser la una sau două săptămâni pentru a observa o creștere a titrului de anticorpi și pentru ca rezultatul să fie mai fiabil, deoarece are o sensibilitate scăzută, fiind o metodă indirectă și detectând faptul că organismul produce anticorpi împotriva virusului.

8. PREVENIRE ȘI TRATAMENT

Ca în cazul majorității virusurilor, nu există medicamente specifice pentru combaterea lor, așa că tratamentul se concentrează pe gestionarea simptomelor, cum ar fi paracetamolul pentru febră. Unii medici prescriu antibiotice pentru conjunctivită în timp ce stabilesc dacă cauza este bacteriană sau virală; acest lucru poate ajuta la prevenirea infecțiilor bacteriene secundare.

În trecut, recruții militari erau vaccinați împotriva anumitor serotipuri specifice, ceea ce ducea la o scădere corespunzătoare a bolilor cauzate de aceste serotipuri. În prezent, nu există niciun vaccin disponibil pentru a proteja împotriva adenovirusului . O igienă bună și spălarea mâinilor rămân cele mai bune modalități de a preveni transmiterea de la persoană la persoană.

La pacienții transplantați cu imunosupresie și infecție cu adenovirus dovedită, s-a observat eficacitatea ribavirinei administrate intravenos în doză de 15 mg/kg/zi, acordându-se o atenție deosebită standardizării dozei pentru a evita efectele secundare, în special anemia, și pentru a menține eficacitatea medicamentului.

LITERATURĂ

Bellinsona G, Rubio I, Asione A. Infecții respiratorii acute la copiii sub 24 de luni. *Rev Med Uruguay* 2000;16:18-23.

Burkholder A. „O răceală ucigătoare? Chiar și cei sănătoși pot fi vulnerabili." *CNN* , 2007:12-19. Accesat la 2007:12-19.

Dalma S, Pereira ML, Pérez MC, Mateos S, Varela A, Chipanelli H, Montano A, Ferrari AM. Infecție a tractului respirator inferior cauzată de adenovirus la copiii spitalizați cu vârsta sub 2 ani. *Arch Pediat Uruguay,* 2003;4(1).

Hernández De Mezerville, Soto Quiroz M, Umana M, Sauma MA, *et al.* Factori de risc și complicații într-o epidemie la Spitalul Național de Copii. Acta - *Pediat Costa Rica,* 2006; Vol. 15, (3):114-119.

Kusznierz GF, Cociglio R, Pecrini J, Malatini MI. Infecție respiratorie acută cauzată de adenovirus la pacienți spitalizați în Santa Fe. *Arch Argentina Pedia tria,* Vol. 105 (3), mai-iunie 2007.

Macri CN, Teper AM. Boli respiratorii pediatrice. Mexic: McGraw -Hill, 2003:191-194.

Manjares ME, Rocete DP, Nava A, Santiago J, *et al.* Adenovirus la un grup de pacienți cu infecție respiratorie acută. *Rev. Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias,* México, 2002;15(2):64-68.

Meiero, Greberuf. „Endocitoza adenovirusului". *J Gene Med,* 2004;6:S152-S163.

Mejía López H, López Martínez I. Adenovirus aislados de pacienti mexicani cu infecție respiratorie aguda. *Rev Biomed,* 2007;18(3):146-152.

Parker BF, Hogg JC. Infecția adenovirală latentă în patogeneza emfizemului. - Chest , 2000;117:282S-285S.

Patrick JG, Ben ZK. Tratament intravenos cu ribavirină la copii imunocompromiși pentru boala severă cu adenovirus. *Pediatrics,* 2002;110.

Thiele AT, Sumpter TL, Walker JA, Qi Xu, Cheong-Hee Chang, Bacallao RL, Rajesh K, Wilkes DS. Imunitate pulmonară la infecția virală: infecția cu adenovirus a celulelor dendritice pulmonare face ca celulele T să nu răspundă la interleukina-2. *J Virology,* 2006(2);80(4):1826-1836.

Willson DF, Horn SD, Hendley JO, Smout R, Gassaway J. Efectul variației practicii asupra utilizării resurselor la sugarii spitalizați pentru boli virale ale căilor respiratorii inferioare. *Pediatrics,* 2001;108:851-855.

Wu și Nemerow. „Yoga virală: rolul flexibilității în recunoașterea celulelor gazdă virale ". *Trends Microbiol,* 2004;12:162-168.

Zsengelle ZR, Otake K, Hossain SA, Berclaz PY, Trapnell BC. Internalizarea - adenovirusului de către macrofagele alveolare inițiază semnalizarea proinflamatorie timpurie în timpul infecției acute a tractului respirator. *J Virology,* 2000(10);74(20):9655-9667.

CAPÍTULO 6

Faringoamigdalita prin herpes simplu

Dr. Benjamin Madrigal Alonso

Conținut

- 1. Historia
- 2. Definición
- 3. Sinonimia
- 4. Epidemiología
- 5. Etiología
- 6. Fisiopatología
- 7. Patogenia
- 8. Diagnóstico
  - 8.1 De laboratorio
  - 8.2 Por radiología
  - 8.3 Diagnostic clinic
  - 8.4 Patologie
- 9. Diagnostic diferențial
- 10. Tratament
- 11. Prognoză
- 12. Complicații
- 13. Prevenirea și vaccinurile
- 14. Caz clinic
- 15. Concluzii
- Literatură

1. ISTORIE

Herpesvirusurile formează o familie numeroasă care afectează oamenii; acestea includ următoarele: virusul herpes simplex tip 1 (HSV-1), virusul herpes simplex tip 2 (HSV-2), virusul varicelo-zosterian (VZV), citomegalovirusul (CMV), virusul Epstein-Barr (EBV), herpesvirusul uman tip 6 (HHV-6), tip 7 (HHV-7) și tip 8 (HHV-8). Primele cinci sunt cele mai cunoscute, iar manifestările infecției cu oricare dintre ele prezintă un tablou variat, de la infecții litice, persistente, latente sau cu transformare celulară, cu expresie într-un singur episod la majoritatea pacienților (VZV) sau cu manifestări recurente (HSV-1, HSV-2) pe tot parcursul vieții, sau chiar cu producerea de leziuni neoplazice (EBV, HHV-8). În cazul HSV-2, s-a demonstrat că acesta facilitează pătrunderea altor virusuri în organism (HIV).

Acest capitol include infecția cu HSV-1 care afectează gura și faringele; cu toate acestea, la pacienți speciali este fezabil să se ia în considerare posibilitatea infecției cu HSV-2 (adolescenți cu antecedente de sex oral) sau ca manifestare a unei infecții exantematoase (VZV) la nivel oral.

2. DEFINIŢIE

Cavitatea bucală, care include buzele, cavitatea bucală în sine, gingiile, faringele și chiar amigdalele, este afectată de HSV, în principal subtipul 1 și secundar subtipul 2; aceasta este cunoscută sub numele de infecție herpetică orală. Enantemul cauzat de virusul varicelo-zosterian, deși cu manifestări clinice similare datorită producerii de ulcere în cavitatea bucală, este considerat o boală exantematoasă (varicelă); de asemenea, infecția cu virusul Epstein-Barr este inclusă în descrierea acestei afecțiuni.

3. SINONIMIE

Următorii termeni au fost considerați sinonimi cu faringoamigdalita herpetică simplex: faringită herpetică, stomatită herpetică, gingivostomatită herpetică, herpes oral.

4. EPIDEMIOLOGIE

Este o boală răspândită, în special infecția cu HSV-1; se contractează frecvent în copilărie, cu cea mai mare incidență a seroconversiei în primii doi ani de viață, ajungând până la 90% seropozitivitate până la vârsta de 60 de ani. În țări precum Elveția, prevalența generală a bolii este de până la 35%. Gingivostomatita este cea mai frecventă manifestare a infecției primare cu HSV-1 în copilărie. Nu prezintă o predominanță sezonieră. Se transmite prin contact direct cu secrețiile infectate ale pacienților, în special ale celor cu simptome. Are o perioadă de incubație variabilă, între una și 26 de zile, cu o medie de șase până la opt zile.

Perioada contagioasă durează în principal primele 24 până la 48 de ore, răspândirea virusului scăzând până la cinci zile, moment în care pacientul nu mai este de obicei contagios. Conform lucrării lui Amir, răspândirea virusului în salivă durează de la două la doisprezece zile (7,1 ± 2,5 zile). În mod tradițional, HSV-1 este considerat predominant oral, în timp ce HSV-2 este în principal genital; cu toate acestea, practicile sexuale actuale duc la o schimbare a locurilor obișnuite de transmitere, cu o

creștere a seropozitivității HSV-2 începând cu adolescența. Incidența în Mexic este necunoscută, în mare parte pentru că este o boală neraportabilă și apare mai ales în ambulatoriu.

5. ETIOLOGIE

Herpesvirusurile sunt o familie (Herpesviridae) cu un genom alcătuit din ADN complex și mare (mai mult de 235 kbp), liniar, bicatenar, în care există forme izomerice (dimensiuni și orientări diferite ale genelor).

Structura sa constă dintr-un miez *cu* o nucleoproteină toroidală încapsulată în ADN. Miezul este înconjurat de o capsidă icosaedrică formată din 162 de capsomere. Partea exterioară este tegumentul, compus din proteine globulare , iar partea cea mai exterioară este anvelopa, alcătuită din numeroase glicoproteine (gp) care permit virusului să intre în contact cu celulele gazdă și să pătrundă în ele.

Subfamilia Alphaherpesviridae este formată din HSV-1, HSV-2 și VZV, care pot rămâne latenți în celulele ganglionare ale sistemului nervos. Virionul are o dimensiune de 200 până la 300 nm, ADN-ul său este liniar, bicatenar și relativ bogat în G+C. Tipurile 1 și 2 au în comun 40% din genomul lor, ceea ce le face similare din punct de vedere antigenic și biologic. Se replică rapid.

6. FIZIOPATOLOGIE

După ce virusul pătrunde în organism prin contactul cu secrețiile (în principal salivă în HSV-1 sau secreții genitale în HSV-2), se instalează o infecție primară cu replicare locală în celulele epiteliale, însoțită de un răspuns inflamator marcat, responsabil pentru manifestările clinice de formare a veziculelor și ulcerelor. Din infecția locală, particulele virale călătoresc de-a lungul axonilor nervilor senzoriali pentru a ajunge la ganglionul senzorial, unde infecția poate rămâne latentă luni sau ani. Infecția primară poate fi asimptomatică, dar particulele virale ajung totuși la ganglion. Este discutabil dacă viremia apare în timpul infecției primare sau dacă transmiterea se face prin intermediul sistemului nervos, ducând la diseminarea bolii, având în vedere că unele studii (Halperin, Scott) nu au demonstrat viremia.

7. PATOGENIE

Când virusurile intră în contact cu celulele gazdă, învelișul viral fuzionează cu membrana celulară, penetrează nucleocapsida și migrează către nucleu. Odată ajuns în nucleu, genomul viral se asamblează și se replică. Expresia genelor implică cele cinci *gene IE (immediate early - imediat timpurii),* care, prin intermediul ARN polimerazei II a gazdei, produc un grup de proteine reglatoare ce induc activarea genelor E *(early - timpurii).* Aceste gene timpurii sunt responsabile de sintetizarea altor proteine care blochează activarea genelor E și stimulează genele L *(late - târziu)* , care produc proteinele structurale ale virusului. - Aproximativ 50 de proteine sunt produse în timpul acestui proces.

Trebuie clarificat faptul că nu toate particulele virale sunt infecțioase , deoarece multe nu conțin un genom. Odată ajuns în interiorul celulei gazdă, virusul poate rămâne latent și își poate insera genomul în ADN-ul celulei. În cazul HSV-1 și HSV-2 (alfavirusuri), persistența infecției este menținută datorită neurotropismului lor, deoarece infectează celulele nervoase, care sunt incapabile de diviziune. Acest lucru este mai dificil pentru virusurile limfotrope (EB), care sunt gammavirusuri și infectează celule cu o capacitate mitotică ridicată.

8. DIAGNOSTIC

8.1 Laborator

Se utilizează tehnici serologice, cum ar fi EIA, care este cea mai utilizată, dar, din păcate, aceasta poate produce răspunsuri încrucișate între HSV-1 și HSV-2 din cauza epitopilor comuni, ceea ce complică interpretarea. Recent, au fost utilizați antigeni specifici (glicoproteine), oferind o specificitate mai mare testului. Mai exact, gpG-1 și gp-C sunt utilizate pentru HSV-1, iar gpG-2 pentru HSV-2. Sensibilitatea aparentă a testului în detectarea anticorpilor specifici variază în funcție de seroprevalența populației studiate, ceea ce, în ciuda progreselor în diagnostic, continuă să complice interpretarea testelor. În cazurile de infecție primară, anticorpii neutralizanți sau fixatori ai complementului pot fi detectați încă din prima săptămână de boală, iar proba de convalescență poate fi compatibilă, demonstrând o creștere a titrurilor de anticorpi de patru sau mai multe ori peste valoarea inițială.

Testul Western blot (imunoblot) este considerat standardul de aur pentru detectarea anticorpilor IgG specifici împotriva antigenelor polipeptidice. Au fost dezvoltate și alte teste, cum ar fi detectarea neinvazivă a IgG specifici în salivă (Masserey), care prezintă o sensibilitate și o specificitate de 94,1%, respectiv 95,5% ; cu toate acestea, este util doar pentru evaluarea prevalenței, nu și a incidenței bolii sau pentru diagnosticarea infecției primare. Alte teste mai puțin frecvent utilizate, care devin demodate din cauza sensibilității și specificității lor scăzute, includ fixarea complementului, radioimunoanaliza (RIA), hemaglutinarea pasivă și testele de citotoxicitate. Reacția în lanț a polimerazei (PCR) pentru detectarea ADN-ului viral este un test sensibil și rapid, utilizat în principal atunci când diseminarea către sistemul nervos central este o complicație. Cultura virală este un test utilizat pentru a stabili un diagnostic definitiv prin prelevarea unei probe din leziuni sau ulcere și observarea efectului citopatic în liniile celulare. Este considerat un test extrem de sensibil, iar tipul viral este identificat folosind anticorpi monoclonali, imunofluorescență directă sau imunoperoxidază, dar aceste tehnici împreună cu PCR necesită o infrastructură costisitoare, inaccesibilă multor laboratoare și nu sunt utilizate pentru formele de infecție orală (gingivostomatită).

Există teste citologice, dar sunt studii cu sensibilitate și specificitate scăzută (50%) și, de asemenea, nu sunt utilizate în formele non-severe ale infecției.

Neuroinfecția herpetică, ca și complicație, necesită - recoltarea de probe de lichid cefalorahidian, în care studiul citochimic arată o celularitate crescută, predominanță limfocitară (deși inițial poate exista o prevalență a celulelor polimorfonucleare), hiperproteinorahie, hipoglucorahie și o sugestie crescută de eritrocite sau crenocite (eritrocite fragmentate).

8.2 Prin radiologie

În cazurile de gingivostomatită herpetică, radiologia nu este necesară pentru susținerea diagnosticului. Infecția sistemului nervos, ca o complicație a gingivostomatitei herpetice, se prezintă cu manifestări de afectare a cortexului frontotemporal pe tomografiile computerizate.

8.3 Diagnostic clinic

Diagnosticul clinic este cea mai frecventă metodă, deoarece majoritatea pacienților sunt tratați ambulatoriu, cu excepția cazului în care apar complicații. Manifestările depind de subtipul viral, reactivările apărând mai frecvent în cazul HSV-2 (de opt până la zece ori mai des). În infecțiile cu HSV-1, infecția primară se prezintă cu cele mai pronunțate manifestări, în timp ce recurențele sunt mai puțin evidente la majoritatea pacienților. Expresia clinică a infecției este predominant orală, cu recurențe care apar la nivelul mucoasei orale, buzelor și, ocazional, în localizări extramucocutanate, cum ar fi afectarea cutanată diseminată (eczema herpetică) sau neuroinfecția herpetică. Pacienții cu imunodeficiențe celulare tind să prezinte infecții sau recurențe mai severe, infecții diseminate sau reactivări mai frecvente. 70 până la 80% dintre pacienții cu imunodeficiențe prezintă reactivări locale, iar la 10% poate exista diseminare hematogenă cu leziuni viscerale (vezi fig. 6-1 până la 6-8 în insertul color).

Leziunile caracteristice în focarul primar din cavitatea bucală se observă cu apariția unor vezicule care cresc rapid ca număr și se ulcerează. Numărul leziunilor variază de la pacient la pacient, dar acestea cuprind întreaga cavitate bucală și chiar orofaringele, cu afectarea amigdalelor. Leziunile sunt dureroase, cu edem al mucoasei orale și gingivale, sângerări ușoare la masticație sau secundare igienei dentare și sialoree. Veziculele pot avea nevoie de până la 24 până la 48 de ore pentru a se ulcera și a se remite în 10 până la 14 zile. Leziunile reinfecției sunt mai puțin numeroase și pot fi limitate la cavitatea bucală (ulcere aftoase herpetice) sau la zona labială, în general mai puține la număr, și sunt asociate cu o durere neuropatică, arzătoare, cu creștere localizată a temperaturii. În cazul leziunilor extraorale HSV-1, o localizare poate fi ochiul, cu leziuni ulcerative și veziculare (keratoconjunctivită herpetică), sau pielea, cu vezicule și ulcere dureroase. Infecția cu HSV-2 (genitală) s-a dovedit a predispune persoanele la o penetrare mai ușoară a virusului imunodeficienței umane (HIV). Potrivit lui Amir, durata medie a leziunilor orale este de 12,0 ± 3,4 zile; leziunile extraorale durează 12 ± 3,9 zile; febra, 4,4 ± 2,4 zile; și dificultăți la înghițirea lichidelor sau a alimentelor.
7.1 ± 3,1 și respectiv 9,1 ± 3 zile, ceea ce arată că pacientul poate rezista până la 15 zile cu manifestările clinice ale afecțiunii în focarul primar.

8.4 Patologie

Din punct de vedere histopatologic, leziunile caracteristice - infecției cu HSV-1 apar la celulele Tzanck atunci când sunt colorate cu colorantul cu același nume, unde se observă celule gigante multinucleate cu corpi de incluziune eozinofilici; sensibilitatea testului este de 60 până la 80%. (Vezi fig. 6-9 până la 6-12 în insertul color.)

9. DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

Această categorie include toate leziunile orale acute și recurente care se prezintă cu ulcere. Printre acestea se numără leziunile cauzate de VZV, care se prezintă cu leziuni ulcerative dureroase în cavitatea bucală, inclusiv amigdalele și orofaringe; cu toate acestea, este caracteristică o erupție cutanată. Leziunile EBV se prezintă ca leziuni ulcerative mari, bine delimitate, albicioase, pe amigdale, însoțite de limfadenopatie cervicală. Cele mai cunoscute infecții cu enterovirus (Coxsackievirus), cum ar fi herpangina, se observă ca leziuni ulcerative multiple, mici, situate pe amigdale. Adenovirusul este un agent patogen care poate produce manifestări clinice care îi derutează pe medici; cu toate acestea, se poate prezenta ca un proces exudativ al amigdalelor. Difteria a devenit rară datorită vaccinării universale, care include administrarea de anatoxină diftерică. În cazul difteriei faringoamigdaliene, aceasta se prezintă ca leziuni fetide, cu prezența unor pseudomembrane care sângerează la desprindere, de culoare gri, însoțite de compromitere respiratorie obstructivă.

Boala mână-gură-picior, cauzată de virusul Coxsackie, este caracterizată prin leziuni veziculos-ulceroase la nivelul gurii, însoțite de leziuni veziculare pe mână și picior; la sugari, pot exista leziuni în jurul anusului.

Un diagnostic frecvent este candidoza orală (candidoza bucală) în care există o mucoasă orală eritematoasă, cu material albicios cu aspect lăptos, aderentă la mucoasă, mai degrabă legată de sugarii mici.

10. TRATAMENT

Pentru tratamentul infecțiilor, sunt disponibili analogi nucleozidici și derivații lor fosforilati, al căror mecanism de acțiune este de a inhiba replicarea virală prin promovarea - terminării precoce a lanțului de ADN. Cel mai frecvent utilizat medicament este aciclovirul, care este indicat pentru infecții sistemice și locale, precum și pentru recurențe; este tratamentul de primă linie pentru infecțiile neonatale (HSV-2, VZV). Au fost utilizați și analogi precum famciclovirul și penciclovirul. Cu toate acestea, utilizarea antiviralelor în forme mai puțin severe de infecție herpetică, cum ar fi gingivostomatita sau faringita, este încă dezbătută, dar, pe de altă parte, reducerea leziunilor sau posibilitatea mai mică de diseminare sugerează o bună indicație pentru utilizarea lor.

Controversa apare deoarece unele date sugerează că aciclovirul scade răspunsul anticorpilor împotriva virusului; pe de altă parte, recurențele la pacienții cu HSV (genital) sunt mai frecvente la cei tratați cu acest medicament comparativ cu grupurile de control; cu toate acestea, aceste studii sunt învechite și indică faptul că sunt necesare studii controlate la pacienții cu mai puțin de 72 de ore de la debutul simptomelor. Aciclovirul este medicamentul cel mai recomandat.

Terapia adjuvantă implică antipiretice fără salicilat pentru controlul febrei, precum și compuși care reduc sensibilitatea cavității bucale la infecție. Conform unor autori, se recomandă utilizarea unui antihistaminic (difenhidramină), gel de aluminiu-magneziu și pectine de caolin, amestecate și utilizate pentru abluțiuni.

11. PROGNOZĂ

Infecția herpetică orală are un prognostic favorabil, motiv pentru care unii autori nici măcar nu recomandă tratamentul antiviral; cu toate acestea, posibilitatea neuroinfecției herpetice, deși rară (unul până la două cazuri la un milion de locuitori pe an), are o rată a mortalității de 60 până la 80%. Recidiva procesului este posibilă, deși mai puțin evidentă, cu mai puține leziuni și fără semne sau simptome însoțitoare, cum ar fi febra, dar poate apărea de mai multe ori pe an (herpes labial sau ulcere herpetice orale). În cazul acestei infecții, ca și în altele cauzate de virusuri, zicala „herpes până la moarte” este pe deplin aplicabilă, deoarece nu există un tratament care să o elimine din organism.

12. COMPLICAȚII

Diseminarea HSV-1 este mai puțin frecventă; poate apărea cutanat, cu leziuni satelite sau chiar sub formă de diseminare (eczemă herpetică). Faringita herpetică nu este frecventă, deși poate fi observată, în special la pacienții cu imunodeficiențe mediate celular. Implicarea sistemului nervos central (neuroinfecția herpetică) este o complicație rară. Esofagita HSV la pacienții imunocompetenți este rară, dar poate apărea; pacientul prezintă de obicei simptome precum febră, odinofagie și durere retrosternală și absența leziunilor orofaringiene; această complicație este mult mai frecventă la pacienții imunocompromiși. Deshidratarea este o posibilă complicație la pacienți, secundară durerii orale și, potrivit lui Amir, este cea mai frecventă complicație la acești pacienți.

13. PREVENȚIE ȘI VACCINURI

În prezent, nu există vaccinuri disponibile în America Latină pentru populația generală și doar câteva sunt disponibile în Europa; cu toate acestea, eficacitatea lor rămâne de demonstrat. Dacă astfel de vaccinuri devin disponibile, acestea ar trebui să fie direcționate în primul rând către pacienții imunocompromiși, care sunt cei mai susceptibili la transmiterea virală și, prin urmare, prezintă cel mai mare risc de mortalitate secundară . Aceste vaccinuri s-ar baza pe subunități de glicoproteină virală, care sunt vaccinuri care au fost testate pe animale.

14. CAZ CLINIC

Un sugar în vârstă de 18 luni, evaluat în ambulatoriu, s-a prezentat cu antecedente de simptome asemănătoare unei infecții a tractului respirator superior, subfebrilă (38,3 ° C) și rinoree slabă. Acesta fusese evaluat cu 24 de ore înainte de un medic, care a raportat faringoamigdalită și i-a prescris penicilină cu procaină. Mama a raportat leziuni la nivelul gurii și câteva leziuni pe pielea periorală, ceea ce a dus la suspiciunea de candidoză, pentru care i-a fost prescrisă suspensie de nistatină. Evaluarea clinică a relevat leziuni ulcerative la nivelul cavității bucale și al pielii din jur, inclusiv o leziune satelită dureroasă pe lobul urechii (Fig. 6-1 și 6-2 în insertul color). Deoarece pacientul era ambulatoriu, nu a existat indicație de spitalizare, iar din cauza lipsei de resurse pentru confirmarea diagnosticului, având în vedere suspiciunea puternică de gingivostomatită herpetică cu leziuni satelite, tratamentul a fost inițiat cu un amestec de antihistaminice, gel de subsalicilat de hidroxid de aluminiu și magneziu și soluție de bicarbonat, împreună cu aciclovir, 30 mg/kg/zi în trei doze, timp de cinci zile. Starea pacientului s-a ameliorat, iar procesul s-a remis cinci zile mai târziu.

15. CONCLUZII

Infecția orală cu HSV-1 este frecventă; cu toate acestea, majoritatea cazurilor sunt evaluate și gestionate în regim ambulatoriu, ceea ce duce la lipsa înregistrărilor privind afecțiunea, gestionarea și complicațiile acesteia. Distribuția sa la nivel mondial este recunoscută, cu prevalență variabilă în funcție de țară. Deși administrarea aciclovirului pentru această infecție orală localizată este dezbătută din cauza eficacității și efectelor sale secundare, cum ar fi lipsa producției de anticorpi specifici împotriva virusului sau rata de recurență mai mare raportată (mai ales pentru herpesul genital), este un medicament cu activitate dovedită împotriva acestui virus și este recomandat atunci când replicarea virală este ridicată (la mai puțin de 72 de ore de la debutul simptomelor; deși la pacienții imunocompromiși, replicarea poate persista mai mult timp). Terapia adjuvantă cu combinații de medicamente analgezice este o parte importantă a îngrijirii ambulatorii, unde mamele aduc pacienți copii pentru tratament din cauza durerilor de gură și a incapacității de a mânca sau bea, ceea ce, împreună cu febra, provoacă anxietate semnificativă părinților. Afecțiunea are, în general, o evoluție benignă; cu toate acestea, frecvența sa o face o problemă semnificativă de sănătate.

BIBLIOGRAFIE

Amir J, Harel L, Smetana Z, Varsano I. Istoricul natural al gingivostomatitei herpetice simplex primare de tip 1 la copii. *Pediatr Dermatol* iulie/august 1999;16(4)259-263.

Arvin AM, Prober CG. Virusurile herpes simplex. *Autor:* Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Yolken RH. *Manual de Microbiologie Clinică.* Ediția a 7-a. Washington: Societatea Americană de Microbiologie, 1999; 876-885.

Faden H. Managementul gingivostomatitei herpetice primare la copiii mici. *Pediatr Emerg Care,* aprilie 2006;22(4):268-269.

González SN, Cob SC, Otero MFJ. Infecții cu virusul herpes. În: De González SN, Torales AN, Gómez BD. *Infectologie clinică pediatrică.* Ediția a 7-a. McGraw-Hill Interamericana, 2004; 545-552.

Fife KH, Fortenberry D, Ofner S, *și alții.* Incidența și prevalența infecțiilor cu virusul herpes simplex la femeile adolescente. *Sex Trans Dis,* iulie 2006;33(7):441-444.

Masserey SV, Bouvier P, Schlegel-Haueter SE *și alții.* Epidemiologia virusului herpes simplex la copii prin detectarea anticorpilor specifici în salivă. *Pediatr Infect Dis J,* 2001;20(3):265-272.

Rodrigues F, *și alții.* Esofagita cauzată de virusul herpes simplex la copiii imunocompetenți. *JPGN,* 2004;39:560-563.

Wald A, Huang Meei-Li, Carrell D *și colab.* Reacția în lanț a polimerazei pentru detectarea ADN-ului virusului herpes simplex (HSV) pe suprafețele mucoase: comparație cu izolarea HSV în culturi celulare. *J Infect Dis,* 2003;188:1345-1351.

Whitley RJ, Roizman B. Infecții cu virusul herpes simplex. *Lancet* , 2001;357:1513-1518.

CAPÍTULO 7

Infecții faringite cu enterovirusuri

Dr. Rafael Hernández Magaña / Dr. Carlos Castellanos González

http://booksmedicos.org

Conținut

- 1. Istorie
- 2. Epidemiologie
- 3. Etiologie
- 4. Patogenie
- 5. Fiziopatologie
- 6. Tablou clinic
- 7. Complicații
- 8. Diagnostic de laborator
- 9. Diagnostic diferenţial
- 10. Prognoză
- 11. Prevenirea și vaccinurile
- 12. Concluzii
- Literatură

1. ISTORIE

În 1948, în Coxsackie, New York, un nou virus a fost izolat prin inocularea unui șoarece sugar cu filtrat fecal de la un pacient paralizat. Deoarece nu a fost neutralizat de antiser împotriva celor trei tipuri de poliomielită, a devenit primul membru al virusurilor Coxsackie din grupa A. În 1949, a fost izolat primul virus Coxsackie din grupa B. Primul virus ECHO *(Enteric, Citopatic, Uman, Orfan)* a fost descoperit în 1951. A fost numit virus orfan deoarece era adesea izolat din fecalele copiilor sănătoși și, prin urmare, nu putea fi asociat cu nicio entitate clinică.

2. EPIDEMIOLOGIE

Enterovirusurile sunt distribuite la nivel mondial, cu modele sezoniere în funcție de regiunea geografică, iar infecțiile apar pe tot parcursul anului. În climatele temperate, acestea sunt mai răspândite în lunile de vară și toamnă, între iunie și octombrie; în zonele tropicale și subtropicale, infecțiile apar pe tot parcursul anului.

Această familie numeroasă de virusuri este responsabilă pentru cel puțin 10 până la 15 milioane de infecții simptomatice în fiecare an în Statele Unite.

Aproximativ 75% dintre infecții apar la copiii sub 15 ani, cu o rată de atac mai mare la sugarii sub un an. Este foarte răspândită la copiii proveniți din medii socioeconomice scăzute, în școli și creșe, unde supraaglomerarea, igiena precară și un risc crescut de contaminare fecală a alimentelor sunt frecvente și unde există o posibilitate mai mare de infecție cu mai mult de un serotip în aceeași perioadă; poate provoca epidemii atunci când apa potabilă este contaminată cu ape uzate.

Afectează mai frecvent bărbații, cu simptome foarte intense la adulți, deși poate apărea și la nou-născuți și copii mici din cauza unor virusuri Coxsackie și ECHO.

Unele serotipuri sunt prezente în mod constant an de an, în timp ce altele apar sau reapar după ani de latență. Un studiu realizat de Sistemul Național de Supraveghere a Enterovirusurilor al CDC în perioada 2000 și 2001 a arătat că 85% dintre izolate au fost datorate a 10 serotipuri, dintre care virusul ECHO a reprezentat mai mult de jumătate, iar virusul Coxsackie B - aproximativ un sfert.

Unele virusuri ECHO și Coxsackie pot provoca epidemii ; unul dintre primele observate a avut loc între 1930 și 1932 pe insula Bornholm din Marea Baltică, cauzat de virusul Coxsackie din grupa B, prezentându-se cu mialgie epidemică (pleurodinie epidemică). La începutul anilor 1950, virusul ECHO-16 a provocat boala virală Boston, o boală febrilă cu erupție cutanată; virusul ECHO-9 a provocat o pandemie de meningită aseptică între 1955 și 1960. În ultimii ani, au apărut focare de virus ECHO-13 în Germania, Regatul Unit și Statele Unite. Din 1969 până în 1971, au existat focare extinse de conjunctivită hemoragică cauzate de două enterovirusuri: enterovirusul 70 și o variantă a

virusului Coxsackie A24; enterovirusul 70 s-a răspândit rapid în Africa și Asia.

Transmitere. Enterovirusurile umane au oamenii ca unic rezervor; copiii mici sunt principalii transmițători și, deoarece se reproduc în tractul digestiv, se transmit în principal pe cale fecal-orală, eliminând până la 10^6 până la 10^9 particule virale infecțioase per gram de fecale, ceea ce poate dura săptămâni sau luni. Transmiterea are loc, de asemenea, într-o măsură mai mică, pe cale respiratorie, iar alte căi includ contactul cu mâinile, fomitele, instrumentele chirurgicale și oftalmologice, alimentele și apa. Deși spălarea mâinilor reduce semnificativ transmiterea, nu o elimină complet. Focarele nosocomiale pot apărea în creșe. Rata unei a doua infecții familiale la persoanele susceptibile depinde de perioada de transmitere virală, în special în fecale, cu cel mai mare risc în perioadele de vârf de transmitere, care este de obicei de 90 până la 100% pentru virusul poliomielitic, 75% pentru virusul Coxsackie și mai puțin de 50% pentru virusul ECHO.

Incidență. Până la 95% din infecțiile cu poliomielită și cel puțin 50% din infecțiile cu alte enterovirusuri sunt asimptomatice. Cazurile simptomatice sunt de obicei caracterizate printr-o afecțiune febrilă nediferențiată de alte virusuri și, rareori, - apar sindroame precum meningita aseptică și pericardita. Riscul bolii este mai mare la bărbați și variază, de asemenea, în funcție de vârstă. Meningita aseptică este mai frecventă la sugarii mici, pleurodinia și miopericardita la adolescenți și adulți tineri, iar infecția simptomatică este mai puțin frecventă la vârstnici. După pubertate, riscul crește la femei, cazuri notabile apărând în timpul sarcinii. Între 15% și 90% dintre adulți posedă anticorpi neutralizanți specifici.

Incubarea. Dificil de determinat cu precizie din cauza transmiterii de către persoane asimptomatice, se consideră în general a fi de trei până la cinci zile sau chiar de două zile până la două săptămâni. Unii raportează 1 până la 35 de zile, în funcție de virus, țesutul țintă și vârsta pacientului.

Contagiune. Există excreție a virusului în fecale sau secreții respiratorii de la câteva zile înainte de apariția simptomelor până la câteva săptămâni mai târziu (30 de zile sau mai mult), chiar și în prezența unui răspuns imun umoral, astfel încât perioada de contagiune este considerată lungă, cu un maxim la începutul bolii.

3. ETIOLOGIE

Genul Enterovirus aparține familiei Picornaviridae, una dintre cele mai mari; conține unele dintre cele mai importante virusuri umane și animale. Acestea sunt virusuri mici cu ARN monocatenar, cu sens pozitiv, care codifică, într-un singur cadru de citire, patru proteine ale capsidei și alte proteine funcționale. Sunt virusuri icosaedrice cu diametrul de aproximativ 30 nm, fără anvelopă. Capsida lor este formată din 60 de subunități structurale formate din patru polipeptide (VP1 până la 4) cu o greutate de 80 până la 140 kDa. ARN-ul lor este infecțios și poate servi ca șablon pentru sinteza materialului genetic sau poate fi încapsulat pentru a forma noi virioni.

Există o oarecare relație antigenică între anumite enterovirusuri, care a fost determinată prin teste de neutralizare; această reactivitate încrucișată este mai pronunțată în testele de fixare a complementului și în tehnicile imunoblot. Diferențele antigenice în compoziția capsidei definesc serotipurile. Acest gen este împărțit în cinci subgenuri: poliovirusul cu trei serotipuri; Coxsackie A cu 23 de serotipuri și Coxsackie B cu șase serotipuri; virusul ECHO cu 28 de serotipuri; și enterovirusuri noi cu serotipurile 68 până la 71.

Enterovirusurile se diferențiază și prin gama de gazde și potențialul patogen; numărul lor a variat datorită reclasificării unor virusuri, scăzând de la 72 la 64 de serotipuri (Tabelul 7-1). Enterovirusul 72 a fost reclasificat ca virus al hepatitei A; virusurile ECHO-22 și 23 au fost reclasificate în genul Parechovirus; virusul ECHO-8 este identic cu ECHO-1; Coxsackievirus A23 a devenit virusul ECHO-9; ECHO-10 a devenit reovirus de tip 1; ECHO-28 a devenit rinovirus uman 1A; iar ECHO-34 a devenit virusul Coxsackievirus A24 (Tabelul 7-1).

I Cuadro 7-1. Serotipos de enterovirus humanos

Virus	*Serotipos*

Enterovirusurile umane se găsesc în tractul alimentar și sunt capabile să inducă o gamă largă de sindroame clinice , dintre care următoarele se remarcă ca o cauză a infecțiilor respiratorii:

- Angina herpetică este cauzată în principal de virusurile Coxsackie A1 10, 16 și 22 și mai rar de virusurile Coxsackie B1 5, virusurile ECHO 3, 6, 9, 16, 17, 25 și 30 și enterovirusul 71 (Tabelul 7-2).
- Capsidele enterovirusurilor sunt extrem de rezistente la cele mai adverse condiții de mediu, cum ar fi epurarea apelor uzate, precum și la cele ale tractului digestiv, ceea ce facilitează transmiterea lor fecal-orală.
- Sunt stabile într-un interval de pH foarte larg (< 3) și rezistente la enzimele proteolitice; supraviețuiesc trecerii prin stomac pentru a ajunge în tractul intestinal, unde se reproduc extensiv. De asemenea, sunt rezistente la solvenți lipidici, cum ar fi cloroformul, eterul și detergenții, la diverși dezinfectanți, cum ar fi alcoolul 70% și compușii cuaternari de amoniu; sunt ușor inactivate de radiații ionizante, formaldehidă, fenol și căldură la 50 °C timp de o oră; pot supraviețui stabile la 4 °C timp de zile până la săptămâni și pot fi depozitate ani de zile la -20 °C până la -80 °C.

4. PATOGENIE

Gama entităților clinice produse de enterovirusuri este determinată de tropismul lor celular puternic și de capacitatea citolitică a fiecărui serotip, care provoacă leziuni directe în celula țintă.

Infecția la om are loc prin contact direct sau indirect cu - secrețiile respiratorii sau gastrointestinale ale persoanelor infectate. Aceste secrții, la contactul cu orofaringele sau tractul respirator superior sau la ingestie, se implantează și se reproduc în membranele mucoase și țesutul limfoid al faringelui, amigdalelor sau intestinului distal. Acestea se găsesc de obicei în ileon până la una până la trei zile după infecție, iar durata excreției lor variază de la trei la patru săptămâni în faringe și de la cinci la șase săptămâni în fecale.

Replicarea sa are loc în limfatele submucoase, răspândindu-se la ganglionii limfatici regionali, în principal cervicali și mezenterici, urmată de o viremie minoră, tranzitorie, de obicei nedetectabilă, care se răspândește apoi la sistemul reticuloendotelial, unde infecția se rezolvă în mare parte și rămâne subclinică. Într-o proporție minimă, continuă să se replice, generând o viremie majoră ce duce la afecțiuni febrile enterovirale nespecifice, care se disemineză la organele țintă, cum ar fi sistemul nervos central, inima și pielea, și în funcție de severitate, provoacă inflamație și necroză.

Acestea au o rată ridicată de mutație și recombinare în timpul replicării , ceea ce duce la o virulență mai mare și la un risc crescut de focare. Anticorpii constituie principalul răspuns imun împotriva enterovirusurilor; astfel, imunitatea mucoasei și sistemică este specifică serotipului. Anticorpii sunt excretați în laptele matern și transplacentar, oferind o oarecare protecție sugarului. Producția de IgM începe la una până la trei zile după infecție și dispare între a doua și a treia lună; IgG este detectabil între ziua șapte și a zecea și durează toată viața. În stadiile incipiente, funcționarea corectă a sistemului fagocitar mononuclear este, de asemenea, necesară pentru eliminarea virusului. Imunitatea celulară nu conferă de obicei protecție împotriva acestor infecții.

Răspunsul inflamator poate fi semnificativ și poate persista după încetarea replicării, ceea ce poate provoca leziuni cardiace mediate de anticorpi împotriva antigenelor cardiace sau a limfocitelor T citotoxice care produc liza celulelor miocardice.

5. FIZIOPATOLOGIE

Virusul are un tropism celular ridicat, legându-se de o familie largă de receptori proteici membranari specifici, integrine și molecule de adeziune intercelulară (ICAM-1, CD45) ale gazdei susceptibile. Ulterior, cascada de evenimente are loc foarte rapid, durând doar câteva minute pentru penetrarea, descoperirea și eliberarea acidului nucleic viral în citoplasma celulei, ceea ce inițiază sinteza ARN-ului în aproximativ 30 de minute. Descendenții virali sunt deja prezenți în decurs de două ore și jumătate de la infecție, cu o încărcătură de 2 x 10^5 molecule de ARN ^{viral} per celulă.

Produsul proteic este format din trei polipeptide: P1, prin fragmentare, dă naștere la patru proteine structurale ale capsidei; P2 și P3 generează opt proteine nestructurale ale căror funcții

I Cuadro 7-2. Causas de angina herpética

Virus	*Serotipo*	*Enfermedad*
Virus Coxsackie A	2, 3, 4, 5, 6, 8 y 10 10 4, 5 ,9 10 y 16 21 y 24	Herpangina (faringitis vesicular) Faringitis linfática o nodular aguda Enfermedad pie-mano-boca Resfrío común
Virus Coxsackie B	1,2, 3, 4 y 5 4 y 5 2 y 5	Pleurodinia IVAS y neumonía Enfermedad pie-mano-boca
Virus ECHO	4, 9, 11, 20, 25 Posible 1-3, 6-8, 16, 19, 22	Enfermedad respiratoria
Enterovirus	68 71	Neumonía y bronquiolitis Enfermedad pie-mano-boca

includ activitatea polimerazei, activitatea proteolitică a produselor lor și inhibarea sintezei proteinelor din celulele gazdă. Din această cauză, sinteza proteinelor gazdă și a ARN-ului este compromisă semnificativ încă de la trei ore după infecție; între șase și șapte ore, virionii pot fi observați folosind microscopia electronică, ulterior lizarea celulei și eliberarea a până la 10^4 până la 10^5 virioni ; infecția necesită de 10 până la 1.000 de ori mai puțini virioni.

6. TABLOUL CLINIC

Peste 90% dintre infecții sunt asimptomatice și, deși își pot începe infecția în tractul digestiv, contrar a ceea ce pare să indice numele lor, de obicei nu provoacă boli enterice, chiar dacă se transmit pe cale fecal-orală.

Mai multe sindroame clinice pot fi cauzate atât de virusul Coxsackie, cât și de virusul ECHO, dar unele patologii sunt asociate în mod specific cu anumite serotipuri. Există infecții respiratorii specifice, cum ar fi herpangina, și altele în care afectarea tractului respirator face parte dintr-un spectru mai larg de afecțiuni care afectează diverse organe și sisteme.

Herpangina *(herpes,* erupție veziculară; *angină,* inflamația gâtului). Este o afecțiune infecțioasă caracterizată printr-un enantem vezicular al orofaringelui și al palatului moale, însoțit de febră, dureri în gât și dureri semnificative la înghițire. Apare în pusee, în principal la copiii cu vârsta cuprinsă între trei și zece ani; este mai puțin frecventă la adolescenți și adulți tineri și este deosebit de frecventă în puseele de vară, spre deosebire de forma sa sporadică. Tabloul clinic caracteristic include febră bruscă, vărsături, mialgie, cefalee, dureri în gât și odinofagie; aceste din urmă simptome preced enantemul cu câteva ore până la o zi. Există eritem și exudat ușor al amigdalelor, care poate cauza confuzie diagnostică dacă enantemul nu este observat. Enantemul apare sub formă de pete punctiforme care, în 24 de ore, devin papule eritematoase de 2 până la 4 mm; în final, se dezvoltă în vezicule care ulcerează central. Sunt de obicei de două până la șase la număr și rareori depășesc o duzină; Se găsesc pe palatul moale, între amigdale și uvulă, mai rar pe amigdale, peretele faringian posterior și obrajii interiori și chiar mai rar pe palatul dur. Febra dispare în două până la patru zile, dar ulcerele durează până la o săptămână.

O variantă este **faringita limfodulară acută** asociată cu virusul Coxsackie A10, în care leziunile sunt similare, dar sunt compuse din noduli limfocitari care regresează fără a produce vezicule sau ulcere.

Boala mână-gură-picior. Aceasta este o erupție veziculară cauzată de virusul Coxsackie A16; principala caracteristică a acestei infecții sunt leziunile veziculare pe picioare, mâini, gură și limbă, care sunt de obicei însoțite de o febră ușoară și se rezolvă în câteva zile.

Sunt implicate mai multe serotipuri, care în general cauzează afecțiuni febrile nespecifice. În lunile de vară, aceste virusuri sunt cel mai frecvent izolate din infecțiile respiratorii superioare și sunt de obicei imposibil de distins de alți agenți patogeni, cum ar fi rinovirusul și *M. pneumoniae ,* cu excepția cazului în care se prezintă cu meningită aseptică, erupții cutanate sau alte caracteristici distinctive .

Cele mai studiate enterovirusuri respiratorii sunt Coxsackie A21 și A24, care seamănă cu o răceală obișnuită, dar cu febră mai mare; primul a fost asociat cu focare și o prevalență a anticorpilor de până la 70% la persoanele de peste 50 de ani. *In vitro,* acestea pot provoca coriza, faringită, crup și pneumonie.

Dintre virusurile ECHO, serotipul 11 este cel mai răspândit și probabil cel mai frecvent, provocând coriza, tuse, dureri în gât și febră; poate provoca crup, deși serotipurile 4, 8, 9, 20, 22 și 25 provoacă boli similare.

Virusul Coxsackie B poate provoca coriza, laringotraheobronșită, bronșiolită și pneumonie, care pot fi interstițiale sau în pete, în special la copii.

Infecțiile severe ale căilor respiratorii inferioare nu sunt frecvente, dar au fost izolate din autopsiile pacienților care au decedat din cauza pneumoniei severe.

7. COMPLICAȚII

Au fost raportate cazuri de paralizie flască secundară focarelor de boală mână-gură-picior și, mai rar, pneumonie, meningită și miocardită.

Cazurile severe de herpangină se pot prezenta adesea cu deshidratare ca o consecință a incapacității de a înghiți din cauza durerii atât de semnificative.

8. DIAGNOSTIC DE LABORATOR

Diagnosticul de laborator se bazează pe detectarea virală, care include izolarea și identificarea, precum și diagnosticul serologic.

Cultura celulară. Virusul poate fi izolat din faringe și scaun în timpul infecției și frecvent din lichidul cefalorahidian (LCR) la pacienții cu meningită. Acest lucru se efectuează rareori exclusiv în laboratoare de cercetare și a fost înlocuit cu tehnici mai puțin laborioase și mai rapide. Diagnosticul este prezumtiv după două până la cinci zile de observare a efectului citopatic caracteristic în culturile celulare de embrioni umani sau rinichi de maimuță, confirmat cu anticorpi monoclonali împotriva epitopului VP1 extrem de reactiv. Serotipul este determinat prin neutralizare cu antiser specific de tip, iar probele trebuie prelevate din diverse locuri, cum ar fi scaun, LCR, țesuturi sau sânge, în funcție de sindrom, pentru a crește șansele de identificare. Izolarea cu succes depinde de colectarea corectă și de corelarea acesteia cu momentul debutului infecției. Dacă nu sunt procesate imediat, acestea trebuie păstrate la -20 ° C. Având în vedere patogeneza sa , cele mai utile probe pentru izolare sunt scaunul, tampoanele rectale, tampoanele faringiene și LCR. Toate probele de organe țintă sunt utile și pentru izolare (conjunctivă, biopsie musculară, inimă, SNC, ganglioni limfatici, ficat, peritoneu, tract gastrointestinal, torace etc.).

Izolarea sângelui este utilă doar în viremie (zilele 6-9 de la infecție). Reacția în lanț a polimerazei este rapidă, sensibilă și specifică; în LCR este pozitivă în 66 până la 86% din cazuri, comparativ cu 30% în cultură și poate fi completată de secvențierea genomică promițătoare în viitor.

Serologie. Microneutralizarea este testul cel mai utilizat, dar utilitatea sa este limitată deoarece este specific serotipului. Imunotestul specific de tip este mai versatil pentru cele mai comune serotipuri. IgM împotriva virusului Coxsackie B poate fi detectat în stadii incipiente, dar nu este specific serotipului. Până în prezent, nu a fost raportat niciun test reactiv pe scară largă pentru identificarea unui antigen comun.

9. DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

Herpangina trebuie diferențiată de faringoamigdalita bacteriană și de alte faringite virale, care nu provoacă ulcere. Datorită localizării posterioare a ulcerelor sale, aceasta diferă de gingivostomatita herpetică și de boala mână-gură-picior, care se prezintă cu leziuni în regiunea orală anterioară, în principal pe suprafața interioară a buzelor, mucoasa bucală și limbă. Herpangina nu prezintă gingivită, toxicitate sistemică marcată sau limfadenită cervicală. În boala mână-gură-picior, leziunile la nivelul extremităților sunt frecvente. Stomatita aftoasă se prezintă cu leziuni ulcerative mari la nivelul buzelor, cavității bucale și limbei, cu antecedente de recurențe frecvente; apare în principal la copiii mai mari, adolescenți și adulți. În cazurile tipice, diagnosticul se bazează în principal pe practica clinică, dar etiologia sa poate fi confirmată prin izolarea agentului cauzal din faringe sau scaun.

10. PROGNOZĂ

Leziunile asociate cu boala mână-gură-picior se remită de obicei în decurs de o săptămână, cu un prognostic în general excelent. Cu toate acestea, paralizia flască acută similară cu cea observată în infecția cu virusul poliomielitic a fost observată într-un focar recent, afectând 320 din cele 90.000 de cazuri raportate în Taiwan. Dintre copiii afectați, 55 au murit în prima zi de spitalizare. Au fost raportate și cazuri secundare rare de pneumonie, meningită și miocardită.

Cazurile de herpangină au o evoluție benignă, aproape întotdeauna cu ameliorare clinică în decurs de cinci zile de la debut și rezoluție completă, de obicei în decurs de o săptămână de la debut.

11. PREVENȚIE ȘI VACCINURI

Trebuie gestionată prin tehnici de izolare a contactului pentru a preveni transmiterea nosocomială, deoarece apare de obicei din cauza igienei precare, în special în ceea ce privește spălarea mâinilor între pacienți și schimbarea la timp a mănușilor și măștilor. Prin urmare, trebuie acordată o atenție deosebită eliminării materiilor fecale și schimbării scutecelor. Contactul trebuie evitat în timpul sarcinii.

Spre deosebire de infecția cu poliomielită, infecțiile cauzate de virusul Coxsackie, virusul ECHO și enterovirusurile 68 până la 71 nu pot fi prevenite prin vaccinare. Cu toate acestea, întreruperea căilor de transmitere și imunizarea pasivă profilactică sunt eficiente în prevenirea infecției. Imunoglobulinele pot preveni infecția cu enterovirus, care poate induce sepsis viral fulminant, miocardită, encefalită și deces la nou-născuți atunci când este transmisă în unități neonatale.

12. CONCLUZII

Enterovirusurile sunt omniprezente, infectând persoane de toate vârstele și provocând un spectru larg de boli, de la cazuri asimptomatice la infecții fatale. Utilizarea recentă a PCR pentru detectarea precoce oferă pacienților posibilitatea unui tratament precoce, în special în cazurile severe. Potențialul tratamentului antiviral al acestor boli poate schimba cursul și preveni rezultatele nefavorabile ale unora dintre ele în viitor.

Este posibil ca cazurile frecvente, cum ar fi herpangina, boala mână-gură-picior, pleurodinia și cazurile de febră cu erupție cutanată , să nu justifice un diagnostic specific și, prin urmare, managementul antiviral nu are un impact semnificativ.

Marea majoritate a infecțiilor sunt autolimitative și nu necesită tratament, cu excepția pacientului neonatal, a cazurilor de miocardită și a deficitului de celule B, dar există opțiuni foarte limitate.

Imunoglobulina hiperimună și IVIG au dat rezultate mixte cu efect incert.

Nu există medicamente antivirale autorizate eficiente împotriva infecțiilor severe, dar mai multe au demonstrat activitate *in vitro*. Cele mai promițătoare sunt cele care se leagă de un receptor de pe capsidă, modificând legarea acestuia de celulă și dezvelirea acesteia.

Pleconarilul este cel mai studiat; inhibă replicarea virală și s-a demonstrat că reduce severitatea și durata simptomelor în meningită, în principal cefaleea, și scurtează perioada de eliminare dacă este administrat în primele 24 de ore. Studiile necontrolate sugerează un beneficiu clinic substanțial, în special atunci când este utilizat cu compasiune.

Utilizarea imunoglobulinei pre-expunere reduce riscul de infecție, dar are o aplicație clinică redusă.

LITERATURĂ

Cohen J, Powderly WG (ed.). Boli infecțioase. În: Zeichhardt H, Grunert HP. Capitolul 231: *Enterovirusuri: poliovirusuri, virusuri Coxsackie, ecovirusuri și enterovirusuri.* Ediția a 2-a. St. Louis: Mosby, 2004;68-71.

Feigin RD, Cherry JD, Demmler GJ, Kaplan SL. Manual de boli infecțioase pediatrice. En: Cherry JD. *Enterovirusuri și parechovirusuri.* Ediția a 5-a. Filadelfia: Saunders, 2004;1984-2042.

Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. *Principii și practică în tratarea bolilor infecțioase* . Ediția a 6-a. Elsevier, 2005.

Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. Microbiologie medicală. Cap. 57: *Picornavirus.* Ediția a 5-a. Elsevier, 2006;579-590.

Sawyer MH. Infecții enterovirus: diagnostic și tratament. *Sem Pediatr Inf Dis,* 2002;13(1):40-47.

Stalkup JR, Chilukuri S. Infecții enterovirus: o trecere în revistă a tabloului clinic , diagnosticului și tratamentului. *Dermatol Clin,* 2002;20:217-223.

CAPÍTULO 8

Faringoamigdalita cauzată de *Corynebacterium diphtheriae*

Dr. Monica Reyes Berlanga

Conținut

- 1. Istoric
- 2. Definiție
- 3. Epidemiologie
- 4. Etiologie
- 5. Patogeneză și fiziopatologie
- 6. Demonstrații clinici
  - 6.1 Difteria nazală
  - 6.2 Difteria faringoamigdaliană
  - 6.3 Laringita difterică
- 7. Complicații
- 8. Diagnostic diferențial
- 9. Tratament
  - 9.1 Tratament de susținere sau simptomatic
  - 9.2 Tratament antimicrobian
- 10. Prognoză
- 11. Prevenirea și vaccinurile
- 12. Caz clinic
- 13. Concluzii
- Literatură

1. ISTORIE

Difteria este o boală infecțioasă cauzată de *Corynebacterium - diphtheriae.* Cunoașterea difteriei datează probabil din cele mai vechi timpuri. Hipocrate a descris o boală amigdaliană periculoasă, iar Areteu din Cappadocia a vorbit despre o boală „ulcerativă" a amigdalelor , de natură necrotică, care putea duce la asfixiere și moarte, în special la copii, și a numit-o „ulcer siriac sau egiptean". Mai târziu, el însuși a descris epidemii de ulcere faringiene în Siria și Egipt în secolul AL II-LEA d.Hr. În secolul al VI-lea d.Hr., Aetius din Amida, medic la curtea bizantină, a relatat în celebrul său *Tetrabilion* despre criza asfixială, paralizia palatului moale cu scurgere de lichid din nasul sugarului. Galen, în 131 d.Hr., a menționat, de asemenea, o boală cu expectorație și membrane. În Evul Mediu , Baronius a descris epidemiile apărute la Roma în anii 856 și 1004, un guturai descendent al faringelui, care ducea la sufocare și pe care l-a numit „pestilencia *faucium".* În secolul al XIV-lea, o epidemie a fost raportată în Anglia; în secolul al XVI-lea, epidemii au fost observate în Rin și în Germania Inferioară, iar de atunci până la începutul secolului al XVII-lea, acestea s-au răspândit prin Spania și apoi în Italia.

În secolul al XVII-lea, autorii italieni și spanioli au descris o afecțiune similară difteriei. În Spania, această boală era numită „garrotillo" deoarece moartea acestor pacienți prin asfixiere semăna cu cea a celor executați prin garotă. Această boală este menționată în Talmud în secolul al II-lea d.Hr.; această carte adaugă că moartea survine prin asfixiere „și că este cea mai gravă dintre cele 903 forme de moarte cunoscute". În plus, se afirmă că oricine mănâncă linte o dată pe lună, adaugă sare în mâncare și apă în toate băuturile sale ține „Askara" departe de casa sa.

Brettoneau a denumit boala (din *difterie,* membrane); el a sugerat că difteria este cauzată de un germen și se transmite de la persoană la persoană. La scurt timp după aceea , Trousseau a observat afectarea miocardică și renală în cazurile severe. În 1880, Klebs a descris agentul cauzal în petele membranelor difteritice. În 1884, Loeffler a reușit să cultive germenul și să-l crească în medii de cultură, așa că inițial a fost cunoscut sub numele de bacilul Klebs-Loeffler; mai târziu, Lehman și Newman l-au numit *Corynebacterium diphtheriae* . În 1885, Roux și Yersin au purificat toxina care provoacă boala. La scurt timp după aceea,

Behring și Kitasato au descris antitoxina. În 1913, Schick a descris testul cutanat pentru a demonstra susceptibilitatea unui individ la difterie după imunizarea animalelor. În 1923, Ramos a inițiat profilaxia difteriei cu antitoxină. Utilizarea antitoxinei difterice a schimbat radical prognosticul acestei boli grave, iar ulterior, aplicarea universală a vaccinului a dus la eradicarea difteriei în țările dezvoltate. În 1981, Molstad și colegii săi au demonstrat experimental că L- carnitina protejează împotriva efectelor toxinei asupra miocardului , iar în 1984, Ramos și colegii săi au confirmat eficacitatea acesteia administrând-o copiilor cu difterie.

2. DEFINIŢIE

Difteria este o boală infecțioasă a tractului respirator superior; a fost o cauză principală de deces la copii în epoca prevaccinare. Difteria respiratorie se prezintă cu disfagie și febră, urmate de dezvoltarea membranelor albicioase pe amigdale, faringe și nas. Difteria cutanată se prezintă ca o leziune cutanată infectată, fără caracteristici distinctive. Miocardita, polinevrita și obstrucția căilor respiratorii sunt complicații ale difteriei respiratorii; decesul apare în 5 până la 10% din cazuri. Complicațiile și decesul sunt mai puțin frecvente în difteria cutanată. Transmiterea se face de la persoană la persoană.

3. EPIDEMIOLOGIE

Difteria este o boală endemică sporadică, cu focare epidemice din ce în ce mai rare pe măsură ce vaccinarea devine mai răspândită. A fost eradicată în țările dezvoltate, deși rămâne prezentă în anumite zone din Africa, Asia și America de Sud. Este important să ne amintim necesitatea administrării dozelor de rapel pentru difterie la fiecare 10 ani pentru a menține imunitatea la adulți. Centrele pentru Controlul și Prevenirea Bolilor (CDC) din SUA raportează că mai puțin de jumătate dintre adulți au primit o doză de rapel în timpul adolescenței și că 40 până la 50% dintre adulți sunt sensibili la difterie. În plus, trebuie reținut faptul că vaccinul anatoxină nu oferă protecție împotriva tulpinilor non-toxigene. În 1990, a existat o epidemie masivă în fosta Uniune Sovietică; au fost raportate peste 150.000 de cazuri, majoritatea la adulți. Mai mulți factori au contribuit la epidemie, inclusiv copii și adulți sensibili, condiții socioeconomice suboptimale, mișcări mari de populație și un răspuns întârziat din partea autorităților sanitare. Principala strategie pentru controlul acestei epidemii a fost imunizarea în masă, cu peste 140 de milioane de adulți și adolescenți și milioane de copii vaccinați cu succes. Incidența în Statele Unite în anii 1980 a fost de aproximativ 0,001 cazuri la 100.000 de locuitori; înainte de introducerea vaccinului în 1920, incidența era de 100 până la 200 de cazuri la 100.000 de locuitori. După cum s-a menționat anterior, difteria rămâne endemică în țările în curs de dezvoltare. Se pare că difteria a fost eradicată în Statele Unite în 1993, iar vaccinarea completă a fost realizată în 1996 în cadrul Inițiativei de Vaccinare. Se pare că între 1980 și 1995 difteria a devenit o boală rară; în acești ani, s-a demonstrat că nu circulau tulpini toxigene de *C. diphtheriae* endemică . Cu toate acestea, în 1996, au fost izolate tulpini toxigene și non-toxigene într-o comunitate de nativi americani; nu au fost raportate cazuri clinice, probabil datorită procentului ridicat de imunitate din acea comunitate. Imunizarea în masă cu anatoxină difterică este esențială pentru controlul difteriei. Difteria este o boală care apare doar la om, iar transmiterea are loc de la o persoană infectată sau purtătoare la o persoană sănătoasă și, mai rar, prin contactul cu șervețele, jucării, cărți etc. Testul Schick se efectuează prin injectarea intradermică a 1/50 din doza letală minimă de toxină difterică în suprafața flexurală a antebrațului și a aceleiași doze, inactivată ca martor, în regiunea corespunzătoare a brațului contralateral. Dacă apare un halou eritematos în primele 24 până la 48 de ore și persistă timp de două până la opt zile, este un test Schick pozitiv și înseamnă că persoana este susceptibilă la boală.

4. ETIOLOGIE

Este un bacil Gram-pozitiv, aerob sau facultativ anaerob, necapsulat, nemotil, neformator de spori, care apare în lanțuri scurte, palisade sau clustere care seamănă cu caracterele chinezești. Are o lungime de 2 până la 6 mm și o lățime de 0,5 până la 1 mm. Este pleomorf, în formă de club, datorită umflăturilor caracteristice la un pol. Colorații speciale pot dezvălui granule metacromatice în interiorul celulelor, ceea ce este foarte util pentru identificare. Microorganismele sunt nemotile, catalază-pozitive, fermentează carbohidrații și produc acid lactic. Pe baza morfologiei coloniilor, a hemolizei și a reacției de fermentație, se disting trei biotipuri: *gravis, mitis* și *intermedius,* toate capabile să provoace difterie. *C. diphtheriae* nu este un microorganism prezent în flora bacteriană normală a tractului respirator sau a pielii. Se găsește numai la oameni. Pentru izolare, se prelevează o probă din leziunea mucocutanată, adică din nazofaringe și faringe, sau din pseudomembrana faringiană, dacă este prezentă. Se efectuează o examinare directă preliminară cu colorație Gram pentru a vizualiza bacilii Gram-pozitivi.

Rezultatul obținut este doar prezumtiv datorită prezenței *comensalelor Corynebacterium.* Această bacterie crește pe medii de cultură comune, cum ar fi agarul de sânge, dar pentru izolarea sa se folosesc medii specifice, cum ar fi cele care conțin telurit (agar cisteină-telurită, agar ser-telurită), unde teluritul este redus intracelular, iar coloniile apar gri sau negre; sau pe mediu Löffler, unde corynebacteriile cresc mult mai repede decât alte microorganisme patogene ale tractului respirator, iar morfologia lor este mai ușor de observat.

Pentru a evalua natura tulpinii izolate, se utilizează testul de toxicitate, *in vivo* sau *in vitro* .

Testul *in vivo* se efectuează utilizând o cultură emulsionată, iar 4 ml sunt injectați subcutanat la doi cobai ; unul dintre cobai primește în prealabil 250 de unități de antitoxină intraperitoneal. Animalul neprotejat moare în două până la trei zile, în timp ce celălalt supraviețuiește. Din cauza timpului necesar pentru acest test, se inițiază un tratament prezumtiv atunci când se suspectează difterie.

Pentru testul *in vitro* , o bandă este saturată cu antitoxină și plasată pe o placă de gel care conține 20% ser de cal; culturile a căror toxicitate urmează să fie testată sunt striate pe placă, formând unghiuri drepte cu hârtia de filtru. După 48 de ore de incubare, difuzia prin hârtia de filtru a precipitat toxina.

În testul de cultură tisulară, toxicitatea bacilului poate fi demonstrată prin încorporarea bacteriilor într-un strat suplimentar de agar format din monostraturi de celule cultivate.

5. PATOGENEZĂ ȘI FIZIOPATOLOGIE

Virulența bacilului difteric se datorează capacității sale de a provoca infecții, de a crește rapid și de a produce rapid o toxină care este absorbită eficient. *C. diphtheriae* nu trebuie să fie

toxigenic pentru a stabili o infecție localizată, de exemplu în nazofaringe și piele, dar nu poate produce efecte toxice localizate sau generalizate dacă nu produce toxina.

Bacilul nu invadează activ țesuturile profunde și aproape niciodată nu intră în fluxul sanguin.

C. diphtheriae provoacă o infecție localizată a membranelor mucoase și a pielii, demonstrând capacitatea sa ridicată de multiplicare locală. Se transmite prin picături respiratorii sau prin contact apropiat cu pacienții cu difterie, purtătorii și persoanele sensibile. După o perioadă de incubație de două până la cinci zile (uneori până la opt zile), apar manifestări ale infecției.

Infecția locală se poate manifesta la nivelul mucoasei - tractului respirator, producând simptome care variază în funcție de severitatea bolii, vârsta pacientului și prezența sau absența unei afecțiuni preexistente sau concomitente. Debutul este adesea gradual, cu dureri în gât, greață sau vărsături, febră (la jumătate dintre pacienți) și dificultăți la înghițire. Infecția este aproape întotdeauna amigdaliană, dar poate fi și laringiană, nazală și traheobronșică sau se poate răspândi în sus sau în jos. Din focare izolate de exudat care se răspândesc și fuzionează (în aproximativ o zi), se formează o pseudomembrană bine definită, progresiv mai densă și aderentă la țesutul subiacent. Această pseudomembrană este compusă din bacterii, limfocite, celule plasmatice, fibrină și resturi celulare. Încercările de a o îndepărta pot duce la hemoragie. Spre deosebire de faringita streptococică, pseudomembrana se extinde dincolo de marginea amigdaliană, ajungând la pilierii amigdali, palat sau uvula. Un procent mic de cazuri se prezintă ca difterie malignă sau „în formă de gât de taur", cu formarea unei pseudomembrane extinse, umflarea masivă a amigdalelor și uvulei și inflamația edematoasă intensă a regiunii submandibulare și a gâtului anterior.

C. diphtheriae poate dobândi capacitatea de a sintetiza toxina difterică. Tulpinile non-toxigene, atunci când sunt infectate cu un corinebacteriofag lizogen (beta-fag), introduc în bacterie gena „tox", care codifică exotoxina. Toxina difterică este un polipeptid termolabil de 63 kDa. Este compusă din două fragmente: fragmentul B se leagă de un receptor de pe membrana plasmatică a celulelor sensibile și facilitează atașarea acestuia la suprafața celulară, permițând fragmentului A activ enzimatic să intre în celulă. Acest fragment A este eliberat din endosom în citoplasmă, unde catalizează inactivarea factorului de elongație-2 (EF-2) prin adăugarea unei grupări riboză-adenozin difosfat din NAD, blocând astfel sinteza proteinelor. O singură moleculă din fragmentul A poate ucide o celulă. Toxina acționează atât local, cât și sistemic, deoarece este diseminată prin fluxul sanguin și sistemul limfatic. Contribuie la formarea unei pseudomembrane și este letală la doze de 0,2 mg/kg greutate corporală la subiecții neimuni. Toxina difterică conține cel puțin patru determinanți antigenici.

Toxina absorbită poate provoca miocardită, neurită și necroză locală în alte organe, cum ar fi rinichii, unde provoacă necroză tubulară care duce la insuficiență cardiacă; ficatul; sau glandele suprarenale. Cardiomiopatia este evidentă clinic la 10 până la 25% dintre pacienții cu difterie și este responsabilă pentru mai mult de jumătate din decese. Leziunile inițiale - umflarea fibrelor musculare și edemul interstițial - preced degenerarea fibrelor musculare, mioliza și fibroza, care pot constitui leziuni cardiace permanente. Se manifestă prin aritmie, fibrilație atrială, extrasistole ventriculare și tahicardie. Un ritm de galop și suflurile sistolice sunt, de asemenea, semne clinice frecvente. Lezarea coronariană se măsoară prin cuantificarea aspartat aminotransferazei. Polinevrita difteritică rezultă din dezintegrarea dispersată a tecilor de mielină periferice, care în mod normal se recuperează complet la pacienții supraviețuitori. Apare în 10% din cazurile moderat severe și în 75% din cazurile severe, cu disfuncție bulbară observată în primele două săptămâni, însoțită de paralizie ciliară, oculomotorie și laringiană. O altă complicație periculoasă este obstrucția căilor respiratorii din cauza formării și umflăturilor pseudomembranelor sau a membranelor necrotice fixate în căile respiratorii.

6. MANIFESTĂRI CLINICE

Simptomele difteriei apar după o scurtă perioadă de incubație de trei până la șapte zile și variază în funcție de localizarea acesteia (nazală, faringiană, laringiană etc.).

6.1 Difteria nazală

Este o localizare frecventă la nou-născuți și sugari . Este de obicei unilaterală și se prezintă cu secreții hemoragice mucopurulente, cu tendință de a forma cruste și eroziuni în jurul nărilor.

6.2 Difteria faringoamigdaliană

Angina diftерică este cea mai frecventă manifestare la toate vârstele, cu excepția sugarilor. Se manifestă de obicei cu febră de intensitate variabilă, tahipnee, paloare, vărsături ocazionale și odinofagie. La pacienții cu hipertrofie amigdaliană, pot exista simptome de stenoză a căilor respiratorii cu respirație zgomotoasă și dificultăți de respirație, pe lângă o halitoză dulceagă caracteristică.

Faringele se prezintă inițial cu roșeață difuză, urmată de un exudat pseudomembranos care acoperă amigdalele, care devine treptat opalescent până când capătă o culoare alb-cenușie. Se îngroașă și se extinde dincolo de amigdale până la pilieri, peste palatul moale și chiar pe peretele faringian posterior. Acest exudat devine aderent și sângerează ușor atunci când se încearcă îndepărtarea lui, marginile sale fiind marcate de o zonă eritematoasă. Concomitent, sunt implicați ganglionii limfatici unghi-mandibulari, prezentându-se ca o limfadenopatie ușor mărită și sensibilă. Această formă poate progresa spre laringe sau cavitatea nazală; când coboară, predomină manifestările clinice caracteristice crupului difteric. Angina diftерică este mai frecvent asociată cu complicații cardiace și neurologice.

6.3 Laringita diftерică

Este deosebit de frecventă între vârstele de unu și trei ani. Este periculoasă în principal din cauza amenințării de asfixiere care poate fi cauzată de pseudomembranele din lumenul laringian. Vascularizația slabă a zonei laringiene ajută la prevenirea absorbției cât mai multor toxine, rezultând un prognostic mai favorabil.

7. COMPLICAȚII

Miocardita difteritică este o complicație gravă a bolii, cu un prognostic rezervat. Tratamentul constă în repaus strict la pat până când ritmul cardiac și tensiunea arterială revin la normal, iar semnele ECG ale leziunii miocardice dispar. Se sugerează utilizarea steroizilor pentru a reduce procesul exudativ-inflamator.

Paralizie post-diftерică. Într-un număr din fericire limitat de

cazuri de difterie, se observă manifestări neurologice în timp, datorită efectului toxinei asupra sistemului nervos central. Paralizia difteritică se observă în principal în cazurile de angină pectorală, datorită vascularizației bogate în sânge și limfa care facilitează absorbția toxinei difterice. Prognosticul este variabil, iar diagnosticul diferențial trebuie să includă poliomielita și sindromul Guillain-Barré.

8. DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

Diagnosticul diferențial al difteriei nazale trebuie să includă răceala comună, infecția cu corp străin, sinuzita, adenoidita, sifilisul, faringoamigdalita bacteriană (în special streptococică), faringoamigdalita virală, herpangina, mononucleoza infecțioasă , abcesele peritonsilare sau retrotonsilare, angina ulcerativă Paul-Vincent și angina necrotică agranulocitară. Când infecția este localizată în laringe, aceasta trebuie să includă crup, epiglotită acută, infecție cu corp străin, papilom laringian și tumoră laringiană. Angina difteritică malignă se prezintă cu afectare sistemică mai mare, febră persistentă, paloare, dureri abdominale în regiunea hepatică, prostrație, tahicardie și vărsături frecvente; în aceste cazuri, pseudomembranele sunt extinse, de culoare închisă și cu miros urât. Au fost descrise trei forme clinice de angină difteritică malignă: fulminantă, edematoasă și hemoragică.

9. TRATAMENT

Tratamentul difteriei se bazează pe administrarea de antitoxină diftерică și antibiotice.

9.1 Tratament de susținere sau simptomatic

Este necesară neutralizarea toxinei libere, eradicarea *C. diphtheriae și* implementarea unor măsuri terapeutice de susținere în cazurile de compromitere respiratorie severă, care pot apărea în formele severe și obstructive ale bolii. Este important de luat în considerare faptul că antitoxina neutralizează doar toxina circulantă, deci este utilă pentru toxina care a pătruns deja în celulă; de unde și importanța inițierii tratamentului la timp. Deoarece starea pacientului se poate deteriora rapid, trebuie administrată o singură doză de antitoxină ecvină pentru a neutraliza toxina cât mai curând posibil. Calea de administrare preferată este intravenoasă. Înainte de administrare, trebuie efectuat un test de sensibilitate la serul ecvin la o diluție de 1:1000 în soluție salină. Reacțiile adverse la serul ecvin apar la 5 până la 20% dintre pacienți. Localizarea, dimensiunea membranei difterice și gradul efectelor toxice determină doza adecvată. Prezența limfadenitei cervicale difuze sugerează o absorbție moderată până la severă a toxinei. Dozele sugerate sunt: pentru afecțiuni faringiene sau laringiene cu o durată de 48 de ore sau mai puțin, 20.000 până la 40.000 U; pentru leziuni nazofaringiene, 40.000 până la 60.000 U; și pentru afecțiuni extinse cu dureri de gât, 80.000 până la 120.000 U. Antitoxina poate să nu aibă niciun efect asupra difteriei cutanate; cu toate acestea, unii experți recomandă 20.000 până la 40.000 U de antitoxină, deoarece au fost raportate sechele secundare toxinei. Imunoglobulina intravenoasă conține cantități variabile de anticorpi împotriva toxinei difterice, dar nu a fost evaluată sau aprobată pentru tratament.

9.2 Tratament antimicrobian

Tratamentul acceptabil este eritromicina administrată oral sau parenteral timp de 14 zile sau penicilina G administrată intramuscular sau intravenos , tot timp de 14 zile. Tratamentul antimicrobian este necesar pentru eradicarea *Corynebacterium,* suprimarea producției de toxine și prevenirea transmiterii; terapia principală este antitoxina. Eliminarea microorganismului este documentată la 24 de ore de la începerea terapiei prin două culturi negative a două probe diferite prelevate la un interval de 24 de ore (Fig. 8-1; vezi și Fig. 8-2 până la 8-5 în insertul color).

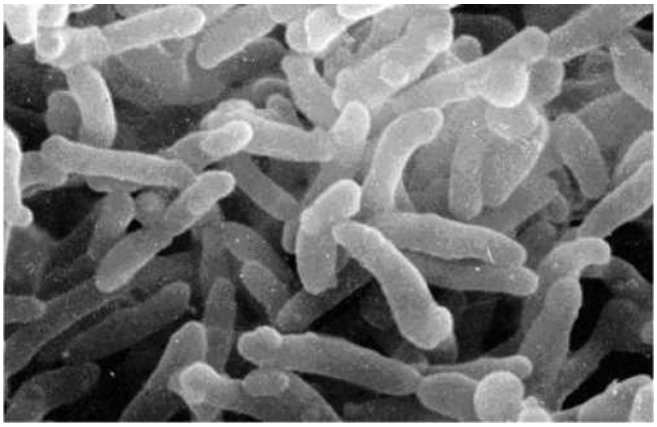


Fig. 8-1. Microscopie electronică a *Corynebacterium diphteriae*.

10. PROGNOZĂ

Prognosticul pentru difterie este rezervat până la cel puțin 50 de zile de la debutul bolii. Pacientul poate deceda în primele zile din cauza asfixiei (laringitei) sau a insuficienței cardiace, a insuficienței respiratorii sau a ambelor, iar în a doua săptămână din cauza miocarditei și a paraliziei post-difterice. Prognosticul pacientului depinde și de starea sa imună anterioară. Pacienții neimunizați sau parțial imuni au rate de morbiditate și mortalitate mai mari. Viteza diagnosticării, localizarea infecției, promptitudinea tratamentului și calitatea îngrijirilor medicale determină evoluția și prognosticul. Dacă diagnosticul este pus prompt și tratamentul este inițiat devreme, în primele 24 de ore, mortalitatea este mai mică de 1%; întârzierile în tratament cresc semnificativ mortalitatea în cazurile severe.

Prezența trombocitopeniei și leucocitozei (> 25.000/mm3) sunt date de laborator de prognostic rezervat.

11. PREVENȚIE ȘI VACCINURI

Singura măsură eficientă pentru controlul difteriei este vaccinarea comunitară susținută. Agentul imunizant este un toxoid, care se prepară prin tratarea toxinei difterice cu formaldehidă, standardizarea potenței sale și adsorbția acesteia în săruri de aluminiu, care sporesc imunogenitatea. Două preparate de toxoid sunt formulate în funcție de limita de floculare (Lf), o măsură a toxoidului. Preparatul pediatric conține 6,7 până la 12,5 unități Lf de toxoid per doză de 0,5 ml; preparatul pentru adulți conține nu mai mult de 2 unități Lf de toxoid per doză de 0,5 ml. Toxoidul este de obicei utilizat într-un vaccin triplu combinat: difterie, pertussis și tetanos (DPT). Vaccinul trebuie păstrat la frigider între 4 și 8 ° C. Înainte de introducerea imunizării active, difteria era în general o boală a copilăriei (afectând până la 10% dintre copii) și provoca ocazional epidemii devastatoare. Majoritatea sugarilor au fost imuni prin transfer transplacentar de IgG matern,

dar au devenit din nou sensibili la vârsta de 12 luni. 75% dintre indivizi au devenit imuni până la vârsta de 10 ani din cauza *infecțiilor subclinice cu C. diphtheriae.* Imunitatea conferită este eficientă, dar nu absolută; vaccinarea nu previne transmiterea respiratorie sau cutanată a *C. diphtheriae* , dar reduce diseminarea locală în țesuturi, previne complicațiile toxice, scade transmiterea agentului patogen și oferă imunitate de turmă atunci când 70 până la 80% din populație este vaccinată, eliminând aproape complet decesele. Infecția la persoanele vaccinate este posibilă, deși puțin probabilă. Anatoxina difterică este unul dintre cele mai sigure vaccinuri disponibile.

Reacțiile severe sunt rare. Cu toate acestea, reacțiile locale sunt frecvente, apărând în 10 până la 50% din cazuri; în plus, procentul de reacții locale la anatoxina difterică tinde să crească odată cu creșterea dozelor.

12. CAZ CLINIC

Un pacient de sex masculin în vârstă de trei ani s-a prezentat cu febră, tuse, dureri de cap și dureri în gât, care au prezentat o evoluție de 24 de ore. A fost consultat de un medic care i-a prescris tratament simptomatic. Cu toate acestea, simptomele s-au agravat în aceeași seară, iar medicul curant a diagnosticat amigdalită și faringită severă (febră de 40 ° C, tahipnee, membrană albă pe o amigdalită care se extinde în orofaringe posterioară). I s-a prescris un antibiotic care urma să fie început în dimineața următoare. Două ore mai târziu, copilul a decedat, iar resuscitarea nu a avut succes. Hemoragia faringiană a împiedicat intubația. La cererea familiei, la douăsprezece ore după deces au fost prelevate probe nazale și faringiene, care au fost cultivate pe o placă de telurit. Câteva zile mai târziu, probele nazofaringiene au dezvoltat colonii sugestive pentru *Corynebacterium diphtheriae.*

13. CONCLUZII

Difteria este o boală potențial gravă cauzată de bacterii producătoare de exotoxine din specia *Corynebacterium - diphtheriae.* Toxina bacteriană, responsabilă de morbiditatea și mortalitatea cauzate de difterie, poate provoca pseudomembrane obstructive la nivelul tractului respirator superior sau poate afecta miocardul și alte țesuturi. Epidemii devastatoare de difterie, care afectează în principal copiii, au fost descrise în multe țări de-a lungul istoriei. În țările endemice, difteria apare cel mai adesea sub formă de cazuri sporadice sau focare mici. Deși majoritatea infecțiilor sunt asimptomatice sau relativ ușoare, au fost raportate rate ridicate de mortalitate (>10%), chiar și în focarele recente. Apariția cazurilor de difterie reflectă o acoperire insuficientă a programului național de imunizare a copiilor. Prin urmare, este esențial să se identifice barierele care împiedică administrarea optimă a vaccinului.

BIBLIOGRAFIE

Bisgrad KM. Difteria respiratorie în Statele Unite, 1980-1995. *An J Pub Health,* 1998;88:787-791.

Centrele pentru Controlul și Prevenirea Bolilor (CDC). Controlul bolilor infecțioase. Articol istoric. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep,* 1999;48:621-629.

Centrele pentru Controlul și Prevenirea Bolilor. Epidemia de difterie - noul stat independent al fostei Uniuni Sovietice, 1990-1994. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep,* 1995;44:177-181.

Difterie și teorii ale bolilor infecțioase. Pediatrie, 1985;76(1):1-9.

Farizo KM. Boală respiratorie fatală cauzată de *Corynebacterium diphtheriae:* raport de caz și revizuire a ghidurilor pentru management, investigare și control. *Clin Infect Dis,* 1993;16:1865-1868.

Fedson DS. Imunizarea adulților: rezumatul raportului Comitetului Consultativ Național pentru Vaccinuri. *JAMA* , 1994;272:1133-1137.

Kleiman LC. Note ocazionale: pentru a pune capăt unei epidemii, lecții din istoria difteriei. *N Engl J Med,* 1992;326:773-777.

Laval R. Difteria en España (siglos XVI y XVII). *Rev Chil Infec,* 2006;23(1):78-80.

Cartea Roșie 2006. Raportul Comitetului pentru Boli Infecțioase. *Academia Americană de Pediatrie* , pagina 7102.

Vitek CR. Difterie. *Curr Top Microbiol Immunol,* 2006;304:71-94.

CAPÍTULO 9

Faringita cu virusul Epstein-Barr (mononucleoza infecțioasă)

Dr. Napoleón González Saldaña / Dr. Gabriel Cardoso Hernández

Conținut

- 1. Historia
- 2. Definición
- 3. Epidemiología
- 4. Etiología
- 5. Fisiopatogenia
- 6. Diagnóstico
- 7. Diagnostic diferențial
- 8. Studii despre laborator
- 9. Recomandări pentru diagnostic
- 10. Tratament
- 11. Prevenirea complicații și recurențe
- Bibliografie

1. ISTORIE

Mononucleoza infecțioasă a fost descrisă la sfârșitul secolului al XIX-lea ca o afecțiune caracterizată prin stare generală de rău, febră , hepatosplenomegalie, limfadenopatie și disconfort abdominal. Se numea febră mononucleară și apărea în focare familiale. Cu toate acestea, fără tehnici de diagnostic specifice, conceptul de febră mononucleară a căzut în desuetudine. Recunoașterea mononucleozei ca entitate clinică este atribuită lui Sprunt și Evans, care în 1921 au descris șase cazuri de febră, limfadenopatie și prostrație la adulți tineri anterior sănătoși. Autorii au observat limfocitoză mononucleară. Doi ani mai târziu, Downey și McKinlay au raportat cazuri suplimentare de mononucleoză infecțioasă și au oferit o descriere morfologică mai detaliată a limfocitelor atipice. Recunoașterea limfocitozei atipice ca marker hematologic al bolii a condus la descrieri mai precise ale manifestărilor sale clinice.

În 1932, un progres semnificativ a avut loc când Paul și Bunnell, investigând mecanismele imunologice în boala serică, au descoperit titruri ridicate de aglutinare spontană a eritrocitelor de oaie în serul pacienților cu mononucleoză infecțioasă. Ulterior, Davidsohn a îmbunătățit specificitatea detectării acestui anticorp heterofil prin absorbția diferențială a serului din rinichiul de cobai și din eritrocitele vaccinate.

În anii 1940 și 1950, s-au depus eforturi semnificative pentru a identifica agentul cauzator al bolii. Încercările de cultivare și transmitere a virusului la animale s-au dovedit a fi nereușite. Identificarea virusului Epstein-Barr (EBV) a urmat descrierii lui Burkitt din 1958 a unui limfom neobișnuit cu predilecție pentru cap și gât. În 1964, Epstein și colegii săi au descris prezența unor particule asemănătoare herpesvirusurilor în culturile de țesuturi ale probelor de biopsie de la pacienți cu limfom Burkitt. Între timp, Werner și Gertrude Henle au dezvoltat o tehnică de imunofluorescență indirectă a anticorpilor pentru acest virus, cunoscut acum sub numele de virusul Epstein-Barr (EBV).[1 2 3]

2. DEFINIŢIE

Faringita se referă la inflamația structurilor faringelui, adesea cu implicarea amigdalelor. Se manifestă prin eritem, edem, exudate, ulcere sau vezicule. Termenii faringită, amigdalită și faringoamigdalită sunt utilizați interschimbabil și nu desemnează etiologia. Majoritatea infecțiilor faringiene sunt cauzate de virusuri, iar utilizarea antibioticelor nu este recomandată. O cauză frecventă a faringitei la copiii de vârstă școlară și la adulții tineri este infecția cu virusul Epstein-Barr ca entitate distinctă a mononucleozei infecțioase, caracterizată prin febră, faringită și alte simptome.

[1] **Notă:** Aceste acronime sunt acceptate la nivel internațional; cu toate acestea, s-a a optat pentru castellanizarea majorității celor deja cunoscute, astfel încât în În această ediție vom folosi ultima expresie.

 Nodopatie, stare generală de rău și limfocitoză atipică. Mai rar , sunt prezente splenomegalie, hepatomegalie, icter și erupție cutanată.

3. EPIDEMIOLOGIE

Infecția cu EBV este întâlnită la nivel mondial. În țările mai puțin dezvoltate sau în regiunile defavorizate din punct de vedere economic , această infecție apare la vârste fragede, adesea asimptomatic sau cu simptome nespecifice; cu toate acestea, în țările dezvoltate sau în regiunile privilegiate din punct de vedere economic, infecția tipică apare la vârste mai înaintate, la copiii de vârstă școlară sau la adulții tineri.

Este o infecție frecventă. Aproximativ 95% dintre adulți au anticorpi împotriva acestui virus, care se contractează la o vârstă fragedă. În Statele Unite, 50% dintre copiii sub cinci ani au anticorpi specifici. Ceva similar a fost observat în São Paulo, Brazilia, unde aproximativ 80% dintre copiii sub 12 ani aveau anticorpi.

În general, infecția este subclinică în copilăria timpurie . La adolescenți și adulți tineri (vârsta medie 15-25 de ani) din populațiile cu statut socioeconomic mai ridicat, infecția este mai probabil să se manifeste clinic, deoarece expunerea primară la virus este întârziată până în a doua decadă de viață. Incidența scăzută a mononucleozei infecțioase la persoanele de culoare poate fi legată de infecția primară la vârste mai mici.

În Mexic, în 1973, lângă Mexico City, 89% dintre copii au fost testați pozitiv pentru anticorpi EBV (anti-EBV), procentul crescând la 94% până la vârsta de 18 ani. Acest lucru sugerează că, în regiunea noastră, infecția apare la vârste mai mici; jumătate dintre toți copiii au anticorpi EBV până la vârsta de patru ani și puțin peste două treimi (73%) până la vârsta de 15 ani. Același model se observă și în alte țări din America Latină. De exemplu, în São Paulo, 80% din populație are anticorpi EBV până la vârsta de 12 ani. În Chile, dintre cei 663 de copii sănătoși din medii socioeconomice scăzute și medii, 50% fuseseră expuși la virus până la vârsta de doi ani, comparativ cu 6% în grupul socioeconomic ridicat; până la vârsta de 20 de ani, 90% aveau anticorpi EBV.

4. ETIOLOGIE

Virusul Epstein-Barr prezintă caracteristicile morfologice ale familiei *Herpesviridae* 4 (gamma), căreia îi aparține . Folosind microscopia electronică, virionii individuali măsoară între 180 și 200 nm în diametru și apar ca nucleocapside rotunde, hexagonale, înconjurate de o învelișă complexă. Nucleocapsida are un diametru de 100 nm și este compusă dintr-un aranjament ordonat de capsomere cu simetrie 5:3:2, așa cum se observă la herpesvirusuri. ADN-ul EBV este bicatenar și are o greutate moleculară de $101 \pm 3 \times 10^6$ și o densitate de 1718 g/cm^3 în CsCl. Genomul EBV codifică aproximativ 80 de proteine. Boala este cunoscută sub numele de „ [4]boala sărutului” sau „boala îndrăgostiților” și, prin urmare, este adesea denumită „boala inelului”. După infecția acută, virusul poate persista până la 18 luni în faringe și ulterior poate reapărea intermitent; Se elimină prin salivă, care constituie rezervorul principal de transmitere la 15 până la 20% sau mai mult dintre adulții sănătoși cu pozitivitate a anticorpilor anti-EBV.

Copiii mici se pot infecta prin saliva contractată pe mâinile personalului medical și auxiliar, pe jucării sau prin mestecarea prealabilă a alimentelor pentru copiii lor (în unele culturi). Sărutul facilitează răspândirea în rândul adulților tineri. Transmiterea poate avea loc și prin transfuzie de sânge la recipienți sensibili, dar boala clinică imediată este rară. Boala se dezvoltă doar la 6% dintre contactele apropiate ale unui caz de mononucleoză. Contactul sexual a fost propus ca o altă cale de transmitere, deoarece virusul a fost găsit în mucoasa și secrețiile genitale. Riscul de infecție perinatală pare a fi scăzut, deși au fost descrise anomalii placentare și miocardită fetală în produsele de avort ale femeilor care au avut mononucleoză în timpul sarcinii. Perioada de incubație este de patru până la șase săptămâni. VEB pătrunde prin salivă și infectează țesutul limfoid al lanțului Waldeyer, unde se replică, deși rapoarte recente sugerează că replicarea inițială are loc în epiteliul orofaringian.

Ulterior invadează sângele, unde are loc o infecție selectivă a limfocitelor B, celule cu receptori de suprafață specifici pentru virus.

Infectarea limfocitelor B duce la distrugerea acestora, cu eliberarea de particule virale și formarea ulterioară de anticorpi. În timpul fazei acute a mononucleozei infecțioase, sunt infectate între 1 și 5 miliarde de limfocite; câteva luni mai târziu, acest număr scade la 1 până la 10 milioane. Virusul persistă pe viață în limfocitele B. Starea latentă a limfocitelor B în sângele periferic și, probabil, în alte părți, perpetuează producția continuă a virusului. Această stare latentă este caracterizată prin exprimarea a cel puțin nouă proteine codificate viral: antigene nucleare (EBNA1, EBNA2, EBNA3A, EBNA3B, EBNA3C), o proteină ghid și proteine membranare latente (LMP1, LMP2A, LMP2B). ARN-urile codificate de EBV (EBER1, EBER2) sunt, de asemenea, prezente în stare latentă în toate celulele infectate.

VEB este detectat la 75% sau mai mult dintre copiii de vârstă școlară și adulții cu mononucleoză infecțioasă acută. Procentul de eliminare virală scade puțin în următoarele 12 luni, iar pacienții imunocompromiși tind să elimine virusul pentru o perioadă mai lungă.

6. DIAGNOSTIC

Într-o serie de 500 de pacienți cu mononucleoză infecțioasă confirmată, cel puțin 98% au prezentat dureri în gât, limfadenopatie, febră și hipertrofie amigdaliană. Alte semne comune au inclus eritemul faringian (85%) și peteșiile tranzitorii la nivelul palatului (50%). Această prezentare este tipică la adolescenți.

Adulții în vârstă sunt mai puțin predispuși la dureri în gât și limfadenopatie, dar hepatomegalia și icterul sunt întâlnite mai frecvent.

4 FIZIOPATOLOGIE

Gradul de contagiozitate este scăzut, iar virusul se transmite direct de la persoana infectată (simptomatică sau nu) la persoana susceptibilă, prin contact apropiat prin salivă (tract oral-

Criteriile Hoagland pentru diagnosticul mononucleozei infecțioase sunt utilizate pe scară largă și includ: cel puțin 50% limfocitoză în hemoleucograma completă, cu aproape 10% limfocite atipice, febră, faringită, limfadenopatie și confirmare printr-un test serologic pozitiv. Aceste criterii nu sunt foarte sensibile și sunt destul de specifice, așadar cea mai mare utilitate a lor este în scopuri epidemiologice și de cercetare. Puțin peste 50% dintre pacienții cu simptome sugestive pentru mononucleoza infecțioasă și un test pozitiv pentru anticorpi heterofili îndeplinesc criteriile Hoagland.

Au fost efectuate puține studii bine concepute pentru a determina valoarea examenului clinic ambulatoriu la pacienții cu mononucleoză infecțioasă. Cel mai bun dintre acestea este o serie de peste 700 de pacienți cu vârsta de 16 ani sau peste, cu dureri în gât, dintre care 15 aveau boală pozitivă pentru anticorpi heterofili. Tabelul 9-1 prezintă acuratețea diagnostică a diferitelor simptome și semne prezente în mononucleoza infecțioasă.

Prezența splenomegaliei, limfadenopatiei cervicale posterioare, axilare și inghinale sunt cele mai utile constatări atunci când se ia în considerare posibilitatea mononucleozei infecțioase; cu toate acestea, absența limfadenopatiei cervicale și a oboselii exclude cu mai multă precizie această posibilitate. Mononucleoza infecțioasă trebuie suspectată și trebuie efectuată o evaluare diagnostică la pacienții cu febră, durere în gât, pe lângă splenomegalie, peteșii palatine și limfadenopatie (cervicală, axilară sau inghinală).

Un studiu recent confirmă această afirmație, deși limfadenopatia axilară și inghinală a fost raportată mai rar . Deoarece examenul fizic nu este foarte sensibil pentru detectarea splenomegaliei (27% până la 58%, în funcție de examinator), absența splenomegaliei nu ar trebui utilizată pentru a exclude diagnosticul de mononucleoză infecțioasă.

7. DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

Pacienții cu faringită streptococică (streptococ de grup A) sau faringită cauzată de alte virusuri prezintă dureri în gât, stare generală de rău și limfadenopatie.

Infecția acută cu citomegalovirus (CMV) și toxoplasmoza - pot avea multe caracteristici comune ale mononucleozei infecțioase, inclusiv splenomegalie, hepatomegalie, limfocitoză, limfocite atipice și un test pozitiv pentru anticorpi heterofili. Clinic, nu este posibil să se facă distincția între mononucleoza cauzată de virusul Epstein-Barr (EBV) și un sindrom infecțios asemănător mononucleozei cauzat de toxoplasmă sau CMV.

Simptomele infecției cu virusul imunodeficienței umane pot fi similare cu cele observate în mononucleoza virusului EB, așadar este necesar un test ELISA sau un test cantitativ de reacție în lanț a polimerazei pentru diagnosticul diferențial. Tabelul 9-2 prezintă diagnosticele diferențiale pentru mononucleoza infecțioasă.

8. STUDII DE LABORATOR

Precizia testelor de diagnostic pentru mononucleoza infecțioasă este rezumată în Figura 9-1. Sindromul este caracterizat prin limfocitoză (absolută și relativă) și creșterea pro-

I Cuadro 9-1. Exactitud de los signos y síntomas de la mononucleosis infecciosa

Signo o síntoma	*Sensibilidad*	*Especificidad*	*VPP*	*VPN*	*PPP*	*PPN*
Esplenomegalia	7	99	7.0	0.94	44	9
Petequias en paladar	27	95	5.4	0.77	38	8
Adenopatía cervical posterior	40	87	3.1	0.69	25	7
Adenopatía axilar	27	91	3.0	0.80	25	8
Adenopatía inguinal	53	82	2.9	0.57	25	6
Cualquier adenopatía cervical	87	58	2.1	0.22	19	2
Temperatura a 37.5°C	27	84	1.7	0.87	16	9
Cefalea	60	55	1.3	0.73	13	8
Adenopatía cervical anterior	70	43	1.2	0.70	12	7
Fatiga	93	23	1.2	0.30	12	3

VPP y VPN, valor predictivo positivo y negativo; PPP y PPN, probabilidad positiva o negativa basada en una exactitud 0.1. (Modificado de: *Ann Intern Med*, 1982;96:507.)

porțiune de limfocite atipice. Cu cât pragul de selecție a limfocitelor atipice este mai mare, cu atât sensibilitatea este mai mică (număr mai mare de rezultate fals negative) și specificitatea este mai mare (număr mai mic de rezultate fals pozitive).

Inițial, testul Paul-Bunnell a fost utilizat pentru diagnosticul serologic. Acest test detectează anticorpii heterofili prin aglutinarea eritrocitelor de oaie sau liza eritrocitelor de cal. Acest test poate fi fals pozitiv în alte boli, cum ar fi hepatita virală, sifilisul, leucemia, limfomul și boala serului. Prin urmare, este necesar să fie suplimentat cu absorbția prealabilă a serului cu celule renale de cobai (Paul Bunnell-Davidsohn, PBD). Un titru mai mare de 1:56 în acest test este considerat diagnostic. Aceste teste sunt acum disponibile sub formă de aglutinare cu latex sau imunoteste în fază solidă. Deși relativ specifici, anticorpii heterofili nu sunt foarte sensibili, în special în primele săptămâni de boală. Rata fals negativă este de până la 25% în prima săptămână, 5-10% în a doua săptămână și 5% în a treia săptămână. Are o sensibilitate mai mică la pacienții sub 12 ani, identificând doar 25 până la 50% din infecțiile din această grupă de vârstă în comparație cu pacienții mai în vârstă (71 până la 91%).

În prezent, sunt disponibile teste mai sensibile pentru detectarea anticorpilor împotriva antigenelor capsidei (VCA-IgG, VCA-IgM). Când rezultatul este negativ, aceste teste sunt mai eficiente decât anticorpii heterofili în excluderea EBV ca agent cauzal (rata de probabilitate negativă de 0,03 comparativ cu 0,14 - 0,18 pentru anticorpii heterofili), dar când rezultatele sunt pozitive, testele sunt similare în capacitatea lor de a prezice boala (rata de probabilitate pozitivă de 16 comparativ cu 9,7 - 28). Aceste tipuri de teste pot fi efectuate la pacienții cu date clinice sugestive și un test negativ pentru anticorpi heterofili.

Anticorpii împotriva antigenului nuclear (EBNA) sunt de obicei detectați între a șasea și a opta săptămână de la debutul simptomelor. Aceștia sunt utili în diferențierea unei infecții acute. Anticorpii heterofili persistă la niveluri descrescătoare timp de aproximativ nouă luni după faza acută.

Pacienții cu imunodeficiențe congenitale sau dobândite care dezvoltă mononucleoză infecțioasă acută pot avea răspunsuri serologice atipice: lipsa anticorpilor anti-VCA și anti-EA; dar cel mai important, lipsa anticorpilor anti-EBNA. Detectarea ADN-ului EBV în ser prin PCR este criteriul de diagnostic pentru infecția acută cu EBV în aceste cazuri. Valori crescute ale transaminazelor virusului herpes simplex (HSV) apar la aproximativ jumătate dintre pacienții cu mononucleoză acută.

Pe lângă generarea de anticorpi heterofili tranzitorii, EBV induce dezvoltarea de anticorpi specifici, prezentați în Tabelul 9-3. Aceștia includ anticorpi împotriva antigenului capsidei virale (anti-VCA), anticorpi împotriva antigenelor timpurii (anti-EA), anticorpi împotriva antigenelor membranare (anti-MA) și anticorpi împotriva antigenelor nucleare (anti-EBNA). Anticorpii anti-VCA, măsurați prin imunofluorescență indirectă (IFA), cresc în stadiile incipiente ale bolii. IgG anti-VCA este de obicei prezent la titruri de 80 sau mai mari și este detectabil pe viață după infecție. Seroconversia este rareori observată deoarece titrurile sunt ridicate încă din stadiile incipiente.

Prin urmare, acestea nu sunt utile pentru diagnosticarea infecției acute. Anticorpii IgM anti-VCA sunt sensibili și specifici pentru diagnosticarea mononucleozei acute. Titruri mai mari de cinci sunt demonstrabile în 90% din cazuri în faza incipientă. Aceste titruri scad rapid după infecția acută, iar la patru luni doar 10% din cazuri au niveluri mai mari de cinci. Anticorpii anti-EBNA apar târziu (una până la două luni) și persistă pe tot parcursul vieții. Pozitivitatea lor la pacienții anterior anti-VCA-pozitivi și anti-EBNA-negativi sugerează o infecție recentă. Majoritatea oamenilor dezvoltă anticorpi IgG anti-EA.

I Cuadro 9-2. Diagnóstico diferencial de la mononucleosis infecciosa

Diagnóstico	*Características diferenciales*
Infección aguda por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)	Lesiones mucocutáneas, exantema, diarrea, pérdida de peso, náusea y vómito
Citomegalovirus (CMV)	Muestras pareadas señalan aumento de cuatro veces los títulos de anticuerpos IgG y una elevación significativa de anticuerpos IgM (al menos 30% del valor de anticuerpos IgG)
Faringitis estreptocócica	La ausencia de esplenomegalia o hepatomegalia y la fatiga es menos importante
Toxoplasmosis	Muestras pareadas indican aumento de los títulos de anticuerpos IgG cuatro veces del basal (al menos 30% del valor de IgG) y una elevación significativa de la IgM
Faringitis viral por otros virus	Con menor probabilidad se presenta adenopatía, exudado amigdalino y fiebre, y con mayor frecuencia se observa tos, comparada con pacientes con faringitis estreptocócica o mononucleosis infecciosa

Acești anticorpi cresc devreme, sunt tranzitorii și dispar în câteva luni, deși recent s-a raportat că între 12% și 39% dintre persoane mențin titruri anti-EA între 1:20 și 1:40 timp de ani de zile după infecția primară. Lipsa dezvoltării anti-EBNA după opt săptămâni de la debutul simptomelor este un semn al unei evoluții severe și prelungite.

I Cuadro 9-3. Diagnóstico serológico de la infección por VEB

Estudio	*Etapa aguda*	*Convalecencia*
Anticuerpos heterófilos	+	+
Anticuerpos IgM anti-VCA	+	—
Anticuerpos IgG anti-VCA	+	+
Anticuerpos anti-EA	+	—
Anticuerpos anti-EBNA	—	+
ADN VEB (PCR) en suero	+	—
Antígeno VEB en células B y tejidos (inmunohistoquímica e inmunofluorescencia)	+	—

Virusul Epstein-Barr (EBV) poate fi cultivat din secrețiile orofaringiene sau din limfocitele circulante la 80 până la 90% dintre pacienții cu boală acută moderată. Acest test are o valoare diagnostică limitată, deoarece virusul poate fi cultivat și din orofaringele persoanelor sănătoase. Au fost dezvoltate tehnici de diagnostic rapid bazate pe hibridizarea ADN-ului sau pe utilizarea anticorpilor monoclonali.

9. RECOMANDĂRI PENTRU DIAGNOSTIC

Nu există dovezi solide sau ghiduri de evaluare pentru pacienții la care se suspectează mononucleoza infecțioasă; ghidul sugerat mai jos se bazează pe datele disponibile în prezent în literatura de specialitate (Fig. 9-1). Pacienții cu vârsta cuprinsă între 10 și 30 de ani cu dureri în gât, febră, limfadenopatie cervicală și inghinală, oboseală, peteșii palatine și splenomegalie sunt mai predispuși la mononucleoză infecțioasă cauzată de virusul virusului Ebola.

O hemoleucogramă completă cu analiză diferențială limfocitară, screening pentru anticorpi heterofili și, dacă este posibil, un test rapid pentru streptococ de grup A trebuie efectuate ca test de screening în cabinet . Dacă pacientul prezintă peste 20% limfocite atipice sau peste 50% limfocitoză cu cel puțin 10% limfocite atipice, diagnosticul de mononucleoză infecțioasă este foarte probabil; adesea, nu sunt necesare teste suplimentare. Un rezultat pozitiv pentru anticorpi heterofili este, de asemenea, o dovadă puternică pentru diagnostic. Un rezultat negativ, în special în prima săptămână de boală, poate indica un fals negativ sau poate exclude mononucleoza indusă de EBV și poate sugera mononucleoza infecțioasă cauzată de CMV sau toxoplasmoză.

Pacientul trebuie tratat simptomatic, iar dacă nu se observă nicio ameliorare în săptămâna următoare, trebuie efectuat un al doilea test pentru anticorpi heterofili. Dacă este necesar un diagnostic mai precis, se poate efectua un test serologic VCA-IgG. Un rezultat negativ reprezintă o dovadă puternică împotriva diagnosticului de mononucleoză infecțioasă.

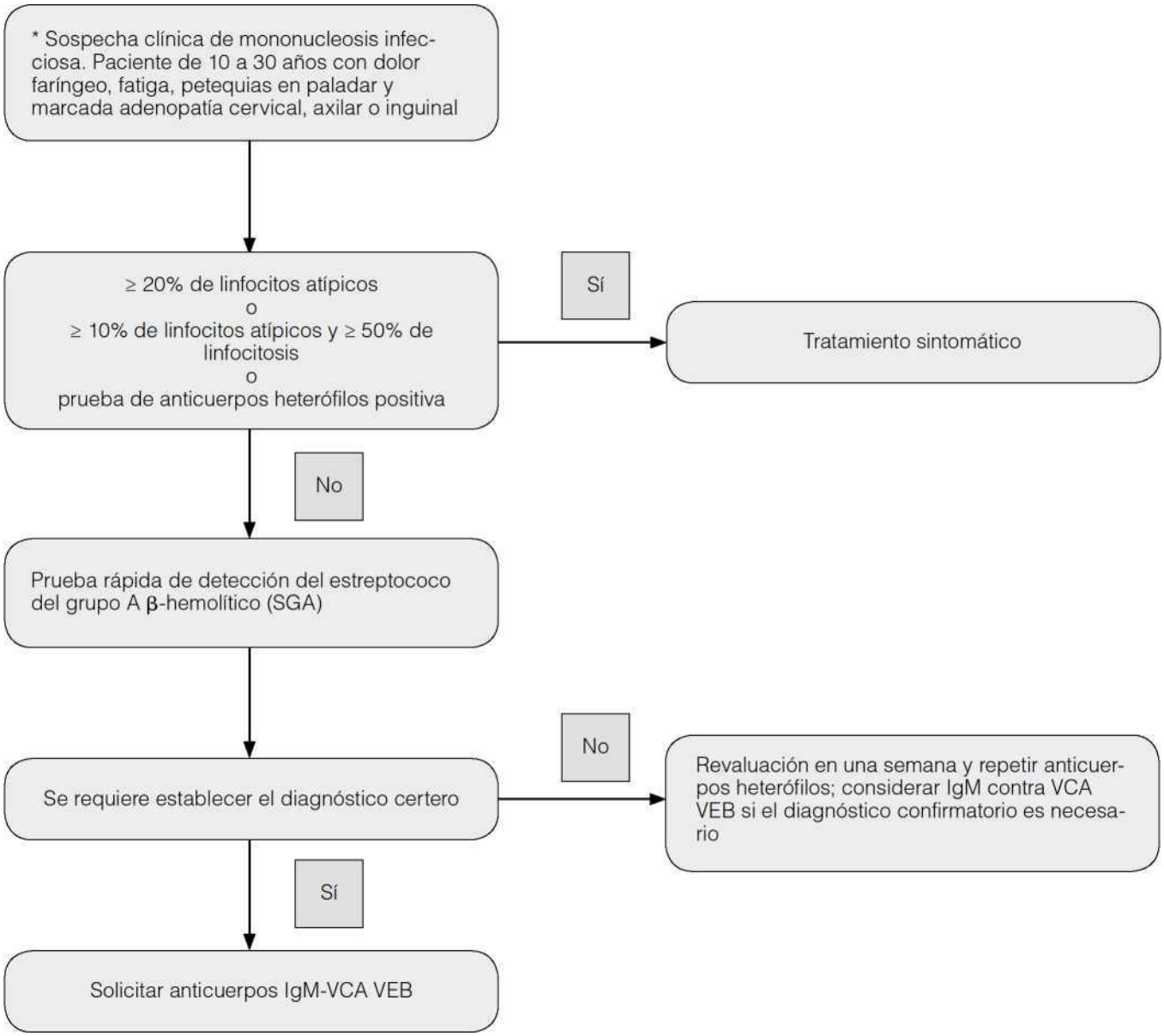
10. TRATAMENT

Piatra de temelie a tratamentului mononucleozei infecțioase constă în măsuri generale (hidratare) și tratament simptomatic. Dacă este necesar, se pot utiliza AINS precum paracetamolul sau acetaminofenul pentru a reduce febra și disconfortul general. Sunt disponibile soluții de spray nazal cu lidocaină 2% pentru ameliorarea durerilor în gât. În funcție de starea fiecărui pacient, acesta își poate relua activitățile zilnice, iar odihna nu este întotdeauna necesară.

O meta-analiză a cinci studii clinice controlate , care a inclus 339 de pacienți, a stabilit că cei care au luat aciclovir (zovirax) au prezentat mai puțin edem faringian la sfârșitul tratamentului; cu toate acestea, tratamentul nu a oferit un beneficiu clinic și nu este recomandat în prezent.

În cazuri severe, în unele studii s-au utilizat steroizi , care par să ofere puține avantaje dincolo de o defervescență mai rapidă și de recuperarea testelor de laborator. Cu toate acestea, concluziile acestor studii trebuie interpretate cu prudență din cauza deficiențelor lor metodologice. Studii mai recente nu au găsit niciun avantaj real în utilizarea aciclovirului și prednisonului. Într-un studiu clinic efectuat pe 40 de copii cu mononucleoză infecțioasă (33 de cazuri confirmate), s-a administrat dexametazonă orală, 0,3 mg/kg, rezultând o scădere a durerii faringiene la 12 ore, fără modificări la 24, 48 și 72 de ore. Dovezile sunt puține.

Utilizarea steroizilor nu este recomandată la pacienții cu edem faringian semnificativ care provoacă compromisuri respiratorii.


* Sospecha clínica de mononucleosis infecciosa. Paciente de 10 a 30 años con dolor faríngeo, fatiga, petequias en paladar y marcada adenopatía cervical, axilar o inguinal
≥ 20% de linfocitos atípicos
o
≥ 10% de linfocitos atípicos y ≥ 50% de linfocitosis
o
prueba de anticuerpos heterófilos positiva
Sí
Tratamiento sintomático
No
Prueba rápida de detección del estreptococo del grupo A β-hemolítico (SGA)
Se requiere establecer el diagnóstico certero
No
Revaluación en una semana y repetir anticuerpos heterófilos; considerar IgM contra VCA VEB si el diagnóstico confirmatorio es necesario
Sí
Solicitar anticuerpos IgM-VCA VEB

* En países en vías de desarrollo con cierta frecuencia se presenta en lactantes y escolares sin otra sintomatología de mononucleosis infecciosa.

Fig. 9-1. Algoritmo del abordaje diagnóstico en pacientes con mononucleosis infecciosa. IgM-VCA, anticuerpo IgM contra antígeno de la cápside viral. (Modificada de: *Am Fam Physician,* oct 1,2004;70:1279-87.)

11. PREVENIREA COMPLICAȚIILOR ȘI RECURENȚĂ

Un studiu din 1975 a raportat că, din 500 de pacienți consecutivi cu mononucleoză infecțioasă, 30% au avut simultan faringită streptococică polihemolitică (GAS) de grup A; 0,2%, ruptură splenică; 0,2%, abces peritonsilar; și 0,2% au dezvoltat febră reumatică. În schimb, alte două studii au raportat o prevalență a GAS de doar 4%. Având în vedere aceste date, pare prudent, dacă este disponibil, să se efectueze un test GAS rapid și să se inițieze terapia cu antibiotice numai dacă rezultatul testului este pozitiv. Amoxicilina și ampicilina nu trebuie utilizate deoarece pot provoca o erupție morbiformă la pacienții cu mononucleoză infecțioasă. Pacienții cu mononucleoză infecțioasă sunt foarte predispuși la splenomegalie, deși aceasta nu se constată de obicei la examenul fizic.

Un studiu efectuat pe 29 de pacienți spitalizați pentru boli severe a arătat că toți au prezentat splenomegalie la ecografie, iar jumătate dintre ei aveau și hepatomegalie. Acest studiu evidențiază faptul că această constatare a fost făcută doar în timpul examenului fizic în 17% din cazuri. Prin urmare, sporturile de contact sunt recomandate adolescenților și adulților tineri din cauza riscului de ruptură splenică, care este estimat la 0,1% pe baza unor serii retrospective de 8.116 pacienți. Ruptura splenică a apărut în primele trei săptămâni la 55 de sportivi, iar în jumătate din aceste cazuri, a fost cauzată de un traumatism. Acest lucru sugerează evitarea sporturilor de contact timp de cel puțin patru săptămâni; unii experți recomandă evitarea activităților sportive pentru o perioadă mai lungă (șase luni). Deoarece examenul fizic este mai puțin sensibil decât ecografia, în unele cazuri în care este necesar, acesta poate fi solicitat în jurul celei de-a treia săptămâni

și poate fi cel mai bun ghid pentru a determina dacă un pacient ar trebui să revină la sport, dar nu pentru a spune aici că ar trebui să facă parte din practica de rutină, ci mai degrabă că poate fi un instrument pe care clinicianul îl folosește în cazul în care pacientul necesită revenirea la sport.

Mai multe studii au evaluat evoluția clinică și rezultatele pe termen lung la persoanele cu mononucleoză infecțioasă . Între 9% și 22% dintre pacienți prezintă oboseală persistentă și hipersomnie la șase luni după infecția clinică, comparativ cu mai puțin de 6% la pacienții urmăriți cu infecții ale tractului respirator necomplicate. În istoria naturală a mononucleozei infecțioase, simptomele - durere în gât, febră, cefalee, erupții cutanate, tuse și greață - se rezolvă în prima lună de la debutul simptomelor. Oboseala se rezolvă mai lent (77% în primele săptămâni, 28% în prima lună, 21% la două luni și 13% la șase luni); în mod similar, hipersomnia (45% în primele săptămâni, 18% în prima lună, 14% la două luni și 9% la șase luni) și artralgia (23% inițial, 15% la o lună, 6% la două luni și 9% la șase luni) se rezolvă, de asemenea, mai lent. Acest studiu a urmărit, de asemenea, starea funcțională pe parcursul aceleiași perioade de șase luni și a constatat că pacienții au avut nevoie de aproximativ două luni pentru a atinge un nivel stabil de recuperare. Asocierea dintre infecția cu EBV și sindromul oboselii cronice rămâne incertă, iar un test IgG EBV pozitiv nu implică o relație cauzală.

Au fost descrise și alte complicații, cum ar fi nefrita interstițială acută, anemia hemolitică, miocardita, anomalii neurologice, paralizii de nervi cranieni, encefalita, meningita, mononeuropatii, neurită retrobulbară, trombocitopenie, hemofagocitoză și obstrucția căilor respiratorii.

Măsurile preventive includ spălarea mâinilor (pentru a evita transmiterea salivei) și evitarea împărțirii lichidelor pentru a minimiza contactul cu saliva. Izolarea nu este necesară în spital, iar dezinfecția de rutină este suficientă pentru obiectele contaminate cu secreții nazale și faringiene. Profilaxia sau imunizarea nu sunt necesare pentru contacți.

LITERATURĂ

Bruu AL, Hjetland R, Holter E, Mortensen L, Natas O, Petterson W, *et al.* Evaluarea a 12 teste comerciale pentru detectarea anticorpilor specifici și heterofili împotriva virusului Epstein-Barr. *Clin Diagn Lab Immunol,* 2000;7:451-6.

Candy B, Chalder T, Cleare AJ, Wessley S, White PD, Hotopf M. Recuperarea după mononucleoza infecțioasă: un caz pentru mai mult decât terapia simptomatică? O analiză sistematică. *Br J Gen Pract,* 2002;52:844-51.

Connelly KP, DeWitt LD. Complicații neurologice ale mononucleozei infecțioase . *Pediatr Neurol,* 1994;10:181-4.

Ebell MH. Mononucleoza infecțioasă cauzată de virusul Epstein-Barr. *Am Fam Physician,* 2004;70:1279-87.

Virusul Epstein-Barr și mononucleoza infecțioasă. Accesat online la 16 august 2004. En: http://www.cdc.gov/ncidod/diseases/ebv.htm .

González SN. Mononucleoza infecțioasă. En: González SN, ed. *Infectologie clinică pediatrică.* 7a ed. Mexic: McGraw-Hill, 2003; 579-92.

Grotto I, Mimouni D, Huerta M, Mimoumi M, Cohen D, Robin G, *et al. Prezentare* clinică și de laborator a mononucleozei infecțioase pozitive pentru EBV la adulții tineri. *Epidemiol Infect,* 2003;131:683-9.

Junker AK. Virusul Epstein-Barr. *Pediatr Rev,* 2005;26:79-85.

Leruez-Ville M, Talbotec C, Iserin F, Salomon R, Lacaille F, Rouzioux C. Anticorpi anti-antigen timpuriu al virusului Epstein-Barr (EBV) și încărcătura de ADN EBV în sânge, în boala limfoproliferativă post-transplant. *J Infect Dis,* 2004;190:1524-5.

Loughrey M, Trivett M, Lade S, Murray W, Turner H, Waring P. Aplicație diagnostică a hibridizării *in situ a ARN-ului codificat de virusul Epstein-Barr* . *Pathology* , 2004;36:301-8.

Rea TD, Russo JE, Katon W, Ashley RL, Buckwald DS. Studiu prospectiv al istoriei naturale a mononucleozei infecțioase cauzate de virusul Epstein-Barr. *J Am Board Fam Pract,* 2001;14:234-42.

Roy M, Bailey B, Amre DK, Girodias JB, Bussieres JF, Gaudreault P. Dexametazonă pentru tratamentul durerilor în gât la copiii cu suspiciune de mononucleoză infecțioasă: un studiu clinic randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo. *Arch Pediatr AdolescMed,* 2004;158:250-4.

Schooley RT. Virusul Epstein-Barr. În: Mandell GL, ed. *Boli infecțioase* . Ediția a 5-a. Mexic: Panamericana, 2004; 1995-7.

Verma N, Arunabh S, Brady TM, Charytan C. Nefrita interstițială acută este - compatibilă cu mononucleoza infecțioasă. *Clin Nephrol,* 2002;58:151-4.

CAPÍTULO 10

Faringoamigdalita streptococică de grup A

Dr. Luis Arturo Eguiza Salomón / Dr. Erick Alfonso Contreras Valdovinos / Dr. Sofía Ortega Arceo / Dr. Carlos Bravo Solórzano / Dr. Javier Castro Baldovinos / Dr. Augusto Octavio Tejeda Koss

Conținut

- 1. Istorie
- 2. Definiţie
- 3. Epidemiologie
- 4. Etiologie
- 5. Patogenie
- 6. Tablou clinic
- 7. Diagnostic
- 8. Diagnostic diferențial
- 9. Complicații
  - 9.1 Febra reumatică
  - 9.2 Glomerulonefrită post-streptococic
  - 9.3 Artrită reactivă
  - 9.4 Sindromul de șoc streptococică toxică (TSS)
  - 9.5 Artrită post-streptococic
- 10. Tratament
- 11. Prognoză
- 12. Prevenirea și vaccinarea
- Literatură

1. ISTORIE

Streptococul a fost identificat inițial la Paris de Louis Pasteur, profesor de chimie la Sorbona din 1878 până în 1879. El a obținut aceste microorganisme, pe care le-a descris ca fiind *micro-organisme în chapelet de grains,* din sângele pacienților cu sepsis puerperal. În același timp, Robert Koch, în Germania , a observat aceste microorganisme în puroiul rănilor infectate. În 1883, Fehleisen a obținut culturi pure de streptococ de la pacienți cu erizipel, iar în 1884 acestea au fost cultivate de Rosenbach. Chirurgul german Theodor Billroth a inventat termenul „streptococ", iar Rosenbach a aplicat denumirea de *S. pyogenes* varietății de microorganisme pe care le-a izolat din leziunile supurative.

Clasificarea streptococului a fost posibilă după introducerea plăcilor de agar-sânge de către Schottmuller în 1903, ceea ce le-a permis lui Brown și Smith să clasifice streptococul în categorii alfa, beta și gamma hemolitice.

Asocierea dintre durerea în gât și febra reumatică a fost descrisă de Cheadle la sfârșitul secolului al XIX-lea. În 1900, Poynton și Payne au raportat că febra reumatică era cauzată de un diplostreptococ care pătrundea în organism prin amigdale . Coombs, în 1924, a atribuit, de asemenea, febra reumatică *Streptococcus rheumaticus lui Poynton* , menționând că reacția era „proliferativă și nu supurativă". Ani mai târziu, în secolul al XX-lea, clinicienii au recunoscut că febra reumatică era adesea urmată de epidemii de scarlatină.

Etiologia a fost mai bine clarificată în 1930, când Dr. Rebecca Lancefield a definit subgrupurile de streptococi pe baza moleculelor de carbohidrați din pereții lor celulari. Streptococii din grupa A au fost apoi recunoscuți ca agenți patogeni importanți pentru oameni.

Dr. Lancefield și-a continuat munca cu streptococii până în 1940 și a identificat proteina M ca element cauzal al virulenței streptococice de grup A, deoarece previne fagocitoza microorganismului. Ulterior, ea a stabilit că variațiile structurii moleculare a proteinei M au permis diferențierea antigenică a microorganismului în peste 80 de serotipuri M specifice.

Înainte de utilizarea antimicrobienelor, rata de atac a febrei reumatice era de 3% la pacienții cu infecții faringiene streptococice de grup A netratate, așa cum s-a întâmplat în epidemia suferită în anii 1940 la Baza Forțelor Aeriene Warren din Cheyenne , Wyoming, unde tulpinile reumatogene au făcut ravagii în rândul recruților.

Istoria abordării actuale a tratamentului amigdalitei streptococice datează din a doua jumătate a secolului al XX-lea, când s-a demonstrat că atacul inițial de febră reumatică putea fi prevenit prin tratarea episodului precedent de faringită streptococică beta-hemolitică de grup A (GABHS) cu un

tratament cu penicilină. Cardiopatia reumatică a devenit astfel una dintre puținele boli cronice infantile care pot fi prevenite. Acest lucru a dus la stabilirea unui diagnostic precis și, în cele din urmă, la utilizarea pe scară largă a culturilor faringiene. Deși capacitatea de a preveni cardiopatia reumatică a fost anunțată ca un progres major, a mai trecut încă 10 până la 15 ani până când recomandările de prevenire a febrei reumatice au devenit larg acceptate ca practică standard pentru tratarea faringitei în Statele Unite și, ulterior, în întreaga lume. Până la mijlocul anilor 1980, febra reumatică devenise o boală relativ rară în Statele Unite, cu o frecvență raportată de doar 0,64 la 100.000 de locuitori în populația generală, iar același lucru s-a întâmplat și în alte țări dezvoltate din Europa de Vest și Japonia, și chiar în unele țări subdezvoltate, cum ar fi Costa Rica și Mexic, unde în aceasta din urmă rata era de 2,4% în 2003.

La scurt timp după introducerea penicilinei, s-a demonstrat că este mai eficientă decât sulfonamidele în tratarea faringitei streptococice de grup A și, timp de peste 60 de ani de atunci, a fost considerată medicamentul de elecție pentru această boală. În 1951, s-a demonstrat că o singură injecție cu penicilină benzatinică G a furnizat un nivel detectabil de penicilină în sânge timp de câteva săptămâni și, de asemenea, că nivelurile de penicilină ar trebui să dureze cel puțin 10 zile pentru a fi utile în prevenirea febrei reumatice. Aceasta a stabilit un standard de îngrijire în raport cu care au fost evaluate toate celelalte scheme de tratament cu antibiotice pentru faringita streptococică de atunci. În 1988, Asociația Americană a Inimii a promulgat recomandări neschimbate pentru prevenirea febrei reumatice, iar acestea rămân în vigoare și astăzi, cu puține modificări, cum ar fi administrarea penicilinei pe cale orală de două ori pe zi în loc de patru ori, cu aceeași doză totală.

Încă de la începutul secolului al XX-lea, se știe că faringita streptococică este subclinică la mulți pacienți cu febră reumatică. Glomerulonefrita, care urmează unei infecții a gâtului sau a pielii, poate apărea și fără antecedente de infecție în aceste zone. Prin urmare, mulți pacienți care prezintă aceste complicații nu au documentația unui istoric de infecție cu streptococi de grup A, în principal pentru că culturile nu sunt disponibile din cauza absenței unei infecții aparente. În plus, în perioada latentă, microorganismul este eliminat din locul infecției prin răspunsul imun al pacientului în majoritatea cazurilor. Culturile obținute în momentul prezentării nefritei, în special în cazul febrei reumatice, nu vor arăta creșterea streptococilor de grup A la mulți pacienți.

Confruntat cu problema menționată anterior, Todd, în 1932, a explorat posibilitatea stabilirii unui test de anticorpi pentru antigenul streptococic. După purificarea streptolizinei O, a experimentat cu ser de la mai mulți controale normale cu infecție streptococică de grup A documentată și de la pacienți cu febră reumatică. S-a observat că neutralizarea streptolizinei O de către serul de control a fost realizată doar la titruri scăzute. Serul de la pacienții cu infecție streptococică de grup A a neutralizat activitatea streptolizinei O la diluții moderat mari, iar serul de la pacienții cu febră reumatică a făcut acest lucru la diluții foarte mari. Aceste rezultate au stabilit baza testului antistreptolizinei O (ASO) ca primul test de anticorpi care putea fi utilizat serologic pentru a testa un istoric de infecție streptococică de grup A. Astăzi, testul ASO rămâne cel mai utilizat și cel mai bine standardizat test de anticorpi împotriva infecțiilor streptococice de grup A.

În prezent, se știe că prezența unei culturi pozitive cu antistreptolizine ridicate (>333 U) indică o infecție streptococică recentă; o cultură pozitivă cu antistreptolizine negative indică faptul că individul este purtător.

Răspunsul anticorpilor împotriva streptolizinei O atinge un vârf la două până la trei săptămâni după infecția acută , rămâne ridicat timp de trei până la șase luni, apoi scade treptat, atingând niveluri normale în alte trei până la șase luni.

2. DEFINIŢIE

Infecțiile tractului respirator sunt subdivizate în superioare sau inferioare, în funcție de locul anatomic afectat; limita dintre ele este marginea inferioară a cartilajului cricoid.

Dacă infecția apare la nivelul orofaringelui și amigdalelor, este considerată o infecție a tractului respirator superior, iar cauzele infecțioase pot fi multiple; cei mai frecvenți agenți sunt virusurile (50%); cu toate acestea, bacteriile pot provoca boală la acel nivel, așa cum se întâmplă în cazul AGE (15 până la 30%).

Prin urmare, faringoamigdalita streptococică poate fi definită ca o boală caracterizată prin inflamația peretelui faringian și a țesuturilor limfatice înconjurătoare , manifestată prin semne și simptome asociate cu o infecție limitată la tractul respirator superior și cauzată de streptococul beta-hemolitic de grup A.

Infecția cu streptococ de grup A (GAS) este importantă deoarece se poate complica, în special prin febră reumatică, care este de obicei prevenită cu terapie antimicrobiană. Prin urmare, datorită importanței lor, infecțiile la acest nivel sunt subdivizate în streptococice și non-streptococice.

3. EPIDEMIOLOGIE

Amigdalita streptococică are încă o incidență ridicată. În Statele Unite, se raportează că până la vârsta de 13 ani, copiii au avut deja cel puțin trei episoade de amigdalită streptococică și că un caz de amigdalită streptococică poate duce la contractarea bolii la 80% dintre copiii din aceeași clasă în câteva luni. De asemenea, se raportează că în Statele Unite, 15 până la 30% dintre copii merg anual la medic pentru această problemă, iar 5 până la 10% din cazuri sunt la adulți.

Direcția Generală de Epidemiologie din Mexic a raportat - 173.283, 192.481 și 598.103 cazuri de faringită streptococică pentru anii 1998, 2001 și respectiv 2003, ceea ce arată o creștere semnificativă a numărului de cazuri în ultimii ani; până în 2003, faringita streptococică se clasa pe locul șapte printre cauzele bolii în această țară.

4. ETIOLOGIE

Streptococul de grup A este singurul streptococ beta-hemolitic care provoacă boli la om. La fel ca alți streptococi, poate provoca o varietate de infecții purulente acute; cu toate acestea, este singurul cu potențialul de a induce complicații grave non-purulente în urma unei infecții acute.

Sechelele sale nepurulente includ febra reumatică cu cardită și glomerulonefrită, care sunt separate de infecția acută printr-o perioadă de latență în care pacientul este asimptomatic și care este de aproximativ 10 zile pentru nefrită și 20 de zile pentru febra reumatică.

Febra reumatică apare la 2 până la 3% dintre indivizi în urma unei infecții a gâtului cauzate de streptococul de grup A (GABHS). În schimb, glomerulonefrita poate apărea în urma unei infecții a gâtului sau a pielii. Complicațiile non-purulente reprezintă un răspuns autoimun la indivizii predispuși genetic la infecții cu streptococi de grup A netratate sau tratate inadecvat.

Complicațiile non-supurative se datorează unei reacții imunologice încrucișate între anticorpii îndreptați împotriva unora dintre constituenții *S. pyogenes* , care sunt similari din punct de vedere structural cu proteinele și carbohidrații care alcătuiesc unele țesuturi umane, în esență sistemul nervos central, inima, articulațiile și țesutul renal.

Streptococul de grup A are o structură compusă în principal din citoplasmă, care este partea centrală și este înconjurată de o membrană, perete celular și capsulă. Peretele celular are trei straturi. Stratul cel mai interior este format din mucopeptidă, care asigură rigiditate celulei și unde penicilina acționează prin inhibarea sintezei acesteia. Stratul mijlociu conține carbohidrați și, pe baza acestei substanțe, streptococii au fost clasificați în grupuri desemnate prin litere, de la A la O. Peste 90% din infecțiile streptococice umane sunt cauzate de streptococii de grup A. Stratul cel mai exterior conține trei proteine cunoscute sub numele de M, T și R. Proteina M este asociată cu virulența streptococului, deoarece pare să inhibe fagocitoza și este, de asemenea, principala responsabilă pentru provocarea complicațiilor non-supurative, cum ar fi febra reumatică cauzată de tulpini reumatogene. Cele mai frecvente tulpini sunt tulpinile faringiene 1, 3, 5, 6, 18, 19 și 24; Pe de altă parte, glomerulonefrita acută post-streptococică este cauzată de tulpini nefritogene, cele mai frecvente fiind tulpinile faringiene 1, 2, 3, 4, 12 și 15, putând proveni și din tulpini cutanate care cauzează piodermite, cum ar fi tulpinile 49, 52, 55, 59, 60 și 61.

Pe baza proteinei M, streptococii au fost clasificați în tipuri de la 1 la 80. În general, o infecție cu un anumit tip de streptococ conferă imunitate permanentă împotriva acelui tip.

5. PATOGENIE

Faringita streptococică apare după parcurgerea următoarelor etape: întâlnirea, intrarea, diseminarea, multiplicarea și deteriorarea.

1. **Întâlnire.** Streptococul de grup A se găsește pe pielea și mucoasele umane; se transmite de la persoana bolnavă la alte persoane prin picături de salivă sau prin contactul mână-mână-gură.
2. **Intrare.** Primul pas în stabilirea unei infecții streptococice este aderarea bacteriei la celulele epiteliale, unde începe colonizarea. Acest lucru se realizează prin intermediul acidului lipoteichoic, o componentă a peretelui celular al bacteriilor Gram-pozitive. Acest acid lipoteichoic este menținut atât în interiorul, cât și în exteriorul bacteriilor, strâns legat de proteinele M streptococice.
3. **Diseminare.** Infecția faringiană streptococică provoacă un proces local care poate fi foarte grav, cu necroză și formare de abcese, în special la nivelul amigdalelor și uneori cu trecere în fluxul sanguin; cu toate acestea, diseminarea în țesuturile adiacente este rară.
4. **Multiplicare.** Pentru a se multiplica în țesuturi, streptococul trebuie să evite fagocitoza. Rezistența la fagocitoză este cel mai cunoscut mecanism de virulență al streptococului de grup A. Trei molecule de suprafață sunt responsabile pentru aceasta: proteina M, acidul hialuronic care formează o capsulă mucoidă și, eventual, o peptidază C5a care inactivează puternica chemotaxină fagocitară produsă în timpul activării complementului.

   Proteina M este cel mai important factor antifagocitar al *S. pyogenes* și este principalul actor în - patogeneza infecțiilor cauzate de streptococul de grup A (GAS). Această proteină determină virulența; microorganismele cărora le lipsește această proteină M sunt ușor opsonizate de complement prin intermediul căii alternative.
5. **Leziuni.** Streptococul produce un răspuns inflamator intens caracteristic în țesuturi. Microorganismul produce mai multe substanțe care pot deteriora celulele mamiferelor. Aceste substanțe constau din două grupe de toxine: streptolizine și exotoxine pirogene. Streptolizinele S și O sunt toxinele responsabile de hemoliza observată pe agar-sânge, dar pot liza orice tip de celulă, nu doar eritrocitele.

Există trei exotoxine pirogene: A, B și C, și sunt legate de bolile streptococice invazive și producătoare de șoc, în special exotoxina A. Această exotoxină A apare sau dispare în streptococ, dar este încă un mister de ce se întâmplă acest lucru.

6. TABLOUL CLINIC

Infecția streptococică are o perioadă de incubație de două până la cinci zile și este transmisibilă pe durata bolii acute, cu o durată medie de 24 de ore dacă este tratată cu tratamentul corect de antimicrobiene.

Boala debutează brusc cu febră mare și dureri în gât, însoțite de dureri de cap, greață, vărsături, dureri abdominale și stare generală de rău. Examenul fizic relevă eritem faringian și amigdalian, cu edem semnificativ și plăci de exudat amigdalian. Pot fi prezente peteșii palatale, iar papilele linguale pot fi roșii și edematoase, dând un aspect de limbă de căpșună. De obicei, sunt prezente umflarea și sensibilitatea ganglionilor limfatici cervicali anteriori. Acest tablou clinic nu apare întotdeauna în întreaga sa amploare și pot fi prezente doar unele dintre simptomele sau semnele descrise, în special la copiii sub trei ani. În timpul procesului streptococic, nu se observă guturai, tuse, disfonie, stridor, roșeață conjunctivală și strănut.

Cea mai afectată grupă de vârstă este între șase și 14 ani, iar boala este mai frecventă iarna, perioadă în care prezența și virulența streptococului de grup A în mediu crește.

Manifestările cardinale care sugerează faringita streptococică sunt febra mai mare de 38 ° C, exudatul faringoamigdalian, limfadenopatia cervicală anterioară dureroasă și absența tusei; dacă, pe lângă cele menționate mai sus, este vorba de un copil de vârstă școlară și este sezonul de iarnă, șansele de faringită streptococică sunt mari și trebuie tratate fără a aștepta rezultatele analizelor de laborator.

7. DIAGNOSTIC

Standardul de aur pentru diagnosticarea faringitei cu streptococ de grup A (GABHS) rămâne o cultură din frotiu faringian bine efectuată și interpretată , care are o sensibilitate de 90% sau mai mare. Rezultatele culturii pot dura 24 până la 48 de ore. Amânarea terapiei antimicrobiene pentru această perioadă nu diminuează eficacitatea acesteia în prevenirea febrei reumatice, dar este dificil să se explice pacienților sau părinților acestora necesitatea întreruperii tratamentului, în special pentru un copil aflat în stare acută. Această problemă poate fi ocolită prin testul rapid de detectare a antigenului, care poate confirma prezența streptococului de grup A în aproximativ 20 de minute.

Testul rapid este foarte specific pentru detectarea

streptococului de grup A; prin urmare, un test rapid pozitiv poate fi considerat echivalent cu o cultură faringiană pozitivă, iar dacă testul rapid este pozitiv, terapia poate fi inițiată fără confirmare microbiologică suplimentară. Din păcate, sensibilitatea multora dintre aceste teste variază, în cel mai bun caz, de la 80% la 90% în comparație cu o cultură. Din acest motiv, se recomandă ca, dacă testul rapid este negativ la copii și adolescenți, acesta să fie confirmat cu o cultură faringiană standard.

Ghidurile recente promovate de *Colegiul American al Medicilor* și *Academia Americană a Medicilor de Familie* au adoptat o abordare mai degrabă clinică decât de laborator; adică , nu necesită confirmarea infecției prin cultură sau teste rapide. Societatea Americană de Boli Infecțioase, pe de altă parte, a reiterat că judecata clinică și epidemiologică este strategia principală, dar că confirmarea cu teste de laborator este necesară înainte de inițierea terapiei antimicrobiene.

Centrele pentru Controlul și Prevenirea Bolilor (CDC) din SUA au aprobat această politică privind relația la copii, dar nu și la adulți, pentru care se recomandă evaluarea clinică bazată pe scorul criteriilor Centor.

La copii, sensibilitatea scorului Centor este de 90,3%, iar la adulți de 75%, atât pentru sensibilitate, cât și pentru specificitate în raport cu cultura, cu o valoare predictivă pozitivă dacă există trei sau mai multe puncte de 60% și o valoare predictivă negativă dacă există mai puțin de 3 puncte de 80%.

Criteriile Centor evaluează cinci aspecte, patru dintre ele clinice și unul epidemiologic. Centor atribuie un punct pentru febră mai mare de 38 ° C și absența tusei; limfadenopatie cervicală anterioară dureroasă; edem sau exudat amigdalian; și vârstă între trei și 14 ani.

Pare potrivit să se utilizeze criteriile Centor și să se urmeze una dintre următoarele căi:

1. Efectuați teste rapide la pacienții cu 2 sau mai multe puncte și tratați doar pe cei cu rezultate pozitive .
2. Tratați-i pe cei cu patru sau mai multe puncte fără testare rapidă.
3. Nu testați pe nimeni și tratați-i pe cei care au trei sau mai multe puncte.

Un alt criteriu clinic util este cel al lui Walsh, care evaluează adulții și include, de asemenea, cinci predictori, patru dintre ei clinici și unul epidemiologic, iar scorul ghidează dacă este necesară efectuarea sau nu a testelor de diagnostic sau administrarea tratamentului cu antibiotice.

Walsh atribuie un punct per predictor dacă există o febră mai mare de 38,3 ° C, expunere recentă la o persoană cu boală faringiană streptococică, exudat amigdilar sau limfadenopatie cervicală anterioară și scade un punct dacă există tuse.

Dacă suma punctelor este < 1, nu se recomandă cultura; dacă suma este 0 sau 1, se recomandă test rapid sau terapie cu antibiotice, iar dacă rezultatul este pozitiv, se sugerează test rapid și tratament; în final , dacă suma este 2 sau 3, nu se recomandă cultura și tratamentul cu antibiotice.

În cele din urmă, există criteriile Breese pentru copii și adulți, care includ nouă predictori: șase clinici, doi epidemiologici și unul de laborator. Breese atribuie 1 până la 4 puncte sau 2 până la 4 puncte per predictor, menționând că scorurile peste 30 sunt asociate cu o probabilitate de 75% până la 85% a unei culturi pozitive pentru streptococul de grup A. Aceștia sunt indivizii care ar trebui să fie supuși unor teste de laborator de confirmare sau să primească terapie cu antibiotice. Cei cu un scor sub 30 reprezintă un grup de indivizi la care testele de laborator pot fi omise fără un risc semnificativ de a eșua diagnosticarea faringitei streptococice.

Un beneficiu suplimentar al netestării acestor din urmă pacienți este reducerea posibilității de detectare a purtătorilor și, astfel, evitarea confuziei cu privire la afecțiunile benigne.

Cei nouă parametri ai lui Breese includ sezonul în care individul a fost observat, vârsta, numărul de leucocite, febra, durerea în gât, tusea, cefaleea, anomaliile faringiene și limfadenopatia cervicală anterioară.

În practica medicală de zi cu zi, costurile și cultura medicală populară influențează comportamentul medicului, care tinde să administreze antimicrobiene fiecărui copil cu dureri în gât și febră, ceea ce favorizează utilizarea excesivă, așa că este obișnuit să se utilizeze un criteriu clinic; acest lucru permite o selecție mai bună cu privire la cine să aplice sau nu terapia cu antibiotice, așa cum s-a întâmplat la nivel de stat în Costa Rica în 1970 și care a eliminat practic febra reumatică.

8. DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

O serie de agenți patogeni, alții decât streptococul de grup A, au potențialul de a provoca faringită acută. Cei mai frecvenți sunt virusurile, în special rinovirusul, coronavirusul , adenovirusul, virusul Coxsackie, virusurile gripale și parainfluenței și virusul Epstein-Barr.

Limfadenopatia marcată a gâtului, cu exudat albicios abundent în amigdale, extins până la nazofaringe, sugerează mononucleoză, în special la adulții tineri. Prezența hepatosplenomegaliei și a unui test pozitiv de aglutinare a anticorpilor heterofili sau a titrurilor crescute ale virusului Epstein-Barr sunt confirmatoare.

Alte infecții virale se disting prin faptul că se prezintă cu strănut, guturai, tuse, disfonie, ulcerații bucale, stridor și roșeață conjunctivală și este puțin important să cunoaștem agentul cauzal specific; deoarece sunt autolimitative, în general nu se complică, iar tratamentul lor este simptomatic.

Faringita cauzată de *Neisseria gonorrhoeae* poate imita o infecție streptococică; cu toate acestea, apare doar la persoanele active sexual, iar gonococul se găsește frecvent în alte părți ale corpului, provocând uretrita sau gonoreea anorectală. Diagnosticul se confirmă prin recoltarea unui tampon faringian.

9. COMPLICAȚII

Deși majoritatea cazurilor de faringoamigdalită se vindecă satisfăcător, uneori poate apărea o mare varietate de complicații care vor modifica semnificativ simptomele pacientului; unele dintre acestea pot pune viața în pericol. Două tipuri de complicații sunt descrise în mod clasic: nesupurative și supurative.

Complicațiile non-supurative includ febra reumatică, glomerulonefrita post-streptococică, artrita reactivă, sindromul de șoc toxic și artrita post-streptococică.

Complicațiile supurative rezultă din invazia structurilor adiacente și includ abces amigdalian, abces retrofaringian, limfadenită cervicală, sinuzită, otită medie acută și mastoidită, pneumonie, mediastinită, fasciită necrozantă, bacteriemie, meningită și endocardită.

Întrucât aceasta este o carte despre bolile infecțioase la copii, unele dintre complicațiile supurative sunt abordate în alte secțiuni ale acesteia; iar alte complicații vor necesita tratament chirurgical, pe lângă antibiotice, cu unul sau două medicamente, cum ar fi abcesele amigdaliene și retrofaringiene.

9.1 Febra reumatică

Rămâne o problemă de sănătate publică în țările sărace și în curs de dezvoltare; la nivel mondial, 90.000 de decese au loc anual din cauza acestei cauze. Cardiopatia reumatică este principala cauză a bolilor de inimă dobândite în copilărie , afectând astfel un grup activ din punct de vedere economic, cum ar fi adulții tineri.

Este o boală inflamatorie sistemică care se prezintă ca o reacție întârziată, non-supurativă, la o infecție faringiană netratată sau prost tratată, cauzată de streptococul beta-hemolitic de grup A (GABHS). Poate recidiva odată cu infecțiile streptococice recurente și, prin urmare, este considerată o boală autoimună. Între 0,1% și 3% dintre pacienții cu faringită streptococică dezvoltă *febră reumatică.*

Afectează ambele sexe cu vârste cuprinse între cinci și 15 ani. Manifestările clinice apar la două până la patru săptămâni - după faringita streptococică. În stadiile incipiente, pot fi prezente artrita migratoare a articulațiilor mari, cardita și valvulita, eritemul marginat, nodulii subcutanați și coreea Sydenham, cu grade variabile de severitate și combinații multiple; în cazul coreei, aceasta poate apărea chiar mai târziu și poate fi singura manifestare clinică. Criteriile Jones, revizuite în 1992, oferă un ghid clinic de diagnostic chiar și în absența unor simptome, semne sau date de laborator specifice pentru diagnostic. Tratamentul adecvat al faringoamigdalitei streptococice cu penicilină sau eritromicină la pacienții alergici, până la nouă zile de la debutul simptomelor, a demonstrat că previne atacurile acute de febră reumatică, profilaxia secundară cu penicilină benzatinică la fiecare trei până la patru săptămâni și recăderile care apar la 2 până la 4% dintre pacienți.

9.2. Glomerulonefrita poststreptococică

Glomerulonefrita poststreptococică este caracterizată prin apariția bruscă a hematuriei, proteinuriei și cilindrilor de globule roșii în urină, edemului și hipertensiunii arteriale cu sau fără oligurie. Este principala cauză a sindromului nefritic. Tratamentul antibiotic adecvat și la timp nu pare să protejeze împotriva acestei complicații.

Cel mai adesea afectează copiii cu vârste cuprinse între doi și 12 ani. Într-o serie mare de studii, s-a raportat că 5% dintre cazuri au sub doi ani, iar 10% au peste 40 de ani. Nu există predilecție rasială, iar bărbații sunt mai frecvent afectați. Glomerulonefrita acută apare la una până la două săptămâni după faringoamigdalita streptococică cauzată de serotipurile M47, 49, 55, 2, 60 și 57 și la trei până la șase săptămâni după o infecție cutanată cauzată de serotipurile M1, 2, 4, 3, 25, 49 și 12 *de S. pyogenes* , desemnate drept „nefritogene". Incidența glomerulonefritei la copii este de aproximativ 5% până la 10% secundară faringitei și 25% după o infecție cutanată. Această boală inflamatorie poate fi cauzată de depunerile de complexe imune în glomerul.

9.3 Artrita reactivă

Termenul de *artrită reactivă* este utilizat atunci când artrita se dezvoltă după o infecție, cel mai frecvent la nivelul tractului gastrointestinal, urinar sau respirator superior. Un tip de artrită reactivă este febra reumatică.

Incidența artritei după o infecție gastrointestinală este considerată a fi între 1 și 20%.

Microorganismele cele mai înrudite cu artrita reactivă sunt: *Chlamydia trachomatis, Chlamydia pneumoniae, Salmonella enteritidis, Salmonella typhimurium, Yersinia enterocolitica* și *Shigella flexneri.*

Infecțiile virale sunt, de asemenea, menționate în cazurile de artrită reactivă; acestea includ parvovirusul B19, rubeola, virusul hepatitei B, virusul Epstein-Barr și varicela-zoster.

S-a observat o relație între artrita reactivă și prezența HLA-B27 la unii pacienți; cu toate acestea, prezența acestui antigen de histocompatibilitate nu este necesară pentru diagnostic. Următoarele criterii au fost descrise pentru diagnosticul artritei reactive:

Artrita periferică: predomină la nivelul extremităților inferioare, oligoartrită asimetrică.

Dovezi ale unei infecții anterioare: diaree sau uretrita prezente cu patru săptămâni înainte; confirmarea analizelor de laborator poate fi utilă.

Dacă nu există dovezi clare de infecție, confirmarea de laborator este esențială.

În general, *există un răspuns clinic foarte bun* la - medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene.

9.4 Sindromul șocului toxic streptococic (STES)

Tulpinile streptococice de grup A s-au dovedit a produce superantigene sau toxine care declanșează o eliberare masivă de citokine, provocând STEMI. Acesta este adesea însoțit de infecții focale, cum ar fi celulita sau fasciita necrozantă. Caracteristicile definitorii ale STEMI clasic sunt hipotensiunea arterială sau șocul și cel puțin două dintre următoarele șase criterii:

- erupție scarlatiniformă
- anomalii hepatice
- afecțiuni renale
- coagulare intravasculară diseminată
- sindromul de detresă respiratorie
- necroză extinsă a țesuturilor moi (fasciită necrozantă)

Dintre cele peste 80 de serotipuri streptococice descrise, tipurile 1 și 3 sunt cel mai frecvent asociate cu sindromul șocului toxic streptococic (STES). Patogeneza TSS este legată de toxinele streptococice. Tratamentul necesită suport fluidic adecvat, debridarea oricărui țesut necrotic și antibiotice combinate, cum ar fi penicilina și clindamicina, pentru efectele lor antitoxinice. De asemenea, se recomandă imunoglobulina intravenoasă pentru neutralizarea toxinelor.

9.5 Artrita post-streptococică

Nu există un consens cu privire la faptul dacă este o entitate distinctă de febra reumatică. Se știe că se comportă clinic diferit; de exemplu, perioada latentă de una până la două săptămâni dintre debutul infecției faringiene streptococice și apariția artritei migratoare este mai scurtă decât cele două până la patru săptămâni observate în general în febra reumatică clasică. Răspunsul artritei la aspirină și alte medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) este slab în comparație cu răspunsul imediat al febrei reumatice acute. Manifestări extraarticulare, cum ar fi tenosinovita, sunt adesea observate și, în general, nu există dovezi de cardită în artrita poststreptococică.

10. TRATAMENT

Scopul terapiei pentru faringita streptococică de grup A este de a preveni complicațiile, de a eradica agentul patogen și, astfel, de a reduce transmisibilitatea bolii și, în cele din urmă, de a scurta

evoluția clinică.

Penicilina, la care streptococul de grup A (GAS) este sensibil, rămâne tratamentul de elecție datorită eficacității, spectrului îngust, siguranței și costului său. Sensibilitatea GAS la penicilină nu s-a schimbat niciodată după șase decenii de utilizare și tratament a milioane de pacienți cu GAS izolat, care sunt încă sensibili la 0,04 U sau mai puțin de penicilină per mililitru.

Dacă se optează pentru terapia orală, trebuie administrat un tratament de 10 zile pentru a asigura eradicarea maximă a streptococului orofaringian. Următoarele scheme de tratament sunt recomandate pentru terapia orală:

1. Penicilina V: 250 mg de două ori pe zi pentru copii și 500 mg de două ori pe zi pentru adolescenți și adulți.
2. Amoxicilină: 50 mg/kg/zi, de trei ori pe zi pentru copii și 500 mg de trei ori pe zi pentru adolescenți și adulți.
3. Amoxicilină cu clavulanat: 45 mg/kg/zi, de două ori pe zi pentru copii și 875 mg de două ori pe zi pentru adolescenți și adulți.
4. Cefalosporine de primă generație: 30 până la 50 mg/kg/zi, de trei ori pe zi pentru copii și 500 mg de trei ori pe zi pentru adolescenți și adulți.
5. Cefalosporine de a doua generație: 30 până la 50 mg/kg/zi, de două ori pe zi pentru copii și 500 mg de două ori pe zi pentru adolescenți și adulți.
6. Clindamicină: 40 mg/kg/zi, de trei ori pe zi pentru copii și 600 mg de trei ori pe zi pentru adolescenți și adulți.

Un dezavantaj al penicilinei V și amoxicilinei este că se observă eșecuri de eradicare de până la 38%, iar motivul pentru aceasta nu a fost încă clarificat.

Macrolidele trebuie evitate ca medicamente de primă linie deoarece GAS dezvoltă rezistență la acestea din cauza utilizării lor pe scară largă și sunt indicate doar în cazurile de alergie la penicilină de tip I.

Pentru terapia parenterală, se recomandă utilizarea penicilinei benzatinice, 1.200.000 U pentru copiii cu greutatea mai mare de 30 kg și 600.000 U pentru cei cu greutatea mai mică de 30 kg, în doză unică.

Deoarece nu sunt utile în tratarea faringitei streptococice, nu trebuie utilizate trimetoprim/sulfametoxazol, aminoglicozidele, tetraciclinele și fluorochinolonele.

Cu rare excepții, tratamentul nu este necesar după efectuarea culturilor la pacienți asimptomatici sau la contacți familiali asimptomatici.

Persoanele purtătoare nu necesită tratament deoarece nu sunt contagioase și nu dezvoltă febră reumatică. Dacă cineva din familie are febră reumatică, purtătorul trebuie tratat conform următoarelor recomandări:

1. Clindamicină administrată oral timp de 10 zile.
2. Rifampicină administrată oral timp de 10 zile, plus penicilină benzatinică.

11. PROGNOZĂ

Atunci când infecția streptococică este tratată corespunzător și - prompt, prognosticul este favorabil, atât în cazurile de complicații supurative, cât și în cele non-supurative, în special în cazul febrei reumatice, care este în general evitată. Cu toate acestea, unele infecții faringiene streptococice sunt subclinice și, prin urmare, nu sunt tratate, crescând riscul de febră reumatică. Există, de asemenea, riscul de glomerulonefrită, care, potrivit mai multor autori, nu este prevenită prin tratamentul antimicrobian, deși acest aspect rămâne controversat.

12. PREVENȚIE ȘI VACCIN

Utilizarea terapiei antimicrobiene la pacienții cu faringoamigdalită streptococică limitează infecțiile individuale și colective, prin urmare, în prezența suspiciunii clinice sau a confirmării microbiologice, trebuie administrată terapia antimicrobiană; aceasta reduce riscul complicațiilor și al sechelelor acestora.

Până când nu se vor face noi progrese, nu există alternative la supravegherea constantă pentru identificarea infecțiilor streptococice și tratamentul acestora pentru a controla aceste infecții și complicațiile acestora.

Disponibilitatea unui vaccin eficient și sigur pentru infecțiile cu streptococ de grup A (GAS) rămâne un obiectiv oarecum îndepărtat . Deși anticorpii specifici de tip împotriva proteinei M conferă imunitate împotriva infecției homotipice cu GAS, cunoașterea reactivității încrucișate dintre proteina M streptococică și țesuturile umane ridică îngrijorări cu privire la siguranța vaccinului. Scopul programelor recente de vaccinare streptococică este de a izola epitopii proteinei M care reacționează încrucișat cu țesutul cardiac de proteina M protectoare și de a dezvolta un vaccin purificat, cu reactivitate încrucișată.

Odată cu dezvoltarea de noi vaccinuri bacteriene conjugate, există optimism în ceea ce privește dezvoltarea vaccinului cu EGHGA, iar pentru aceasta trebuie luat în considerare faptul că acesta conține cele mai comune serotipuri, în special cele legate de tulpinile reumatogene și nefritogene.

LITERATURĂ

Infecții ale tractului respirator superior: Ghiduri de tratament. *Iladiba,* 2004;2:6-12.

Ayoub EM. Răspuns imun la infecțiile cu streptococi de grup A. *Pediatr Infect Dis J,* 1991;10:S15-S19.

Bisno AL. Faringită acută. *N Engl J Med,* 2001;344:205-211.

Breese BB. Un tabel simplu de scor pentru diagnosticul provizoriu al faringitei streptococice. *Am J Dis Chile,* 1977;131:514-517.

Cenjor C *și colab.* Document de consens privind „ tratamentul non-antimicrobian al faringoamigdalitei". *Acta Otorrinolaringol Esp,* 2003;54:369-383.

Cheng TC. *Boli infecțioase pediatrice.* Medical Examination Publishing Co. Inc. 1978:11-21.

De Colsa RA. Faringoamigdalita. În: González SN. *Pacientul pediatric infectat* . Ed. Pardo 2007:145-157.

Direcția Generală de Epidemiologie. Douăzeci de cauze principale de boli în țară. Statele Unite Mexicane , 2003.

DiSciascio G, Taranta A. Febra reumatică la copii. *American Heart J,* 1980;99:635-654.

Gerber MA, Markowitz M. Reconsiderarea tratamentului faringitei streptococice . *Pediatr Infect Dis J,* 1985;4(5):518-526.

González SN. Faringită. În: *Infecții ale căilor respiratorii superioare și inferioare.* Corporativo Intermédica, 1999;7-13.

Hooker WJ. Infecții ale tractului respirator superior. *Clinics in Family Practice,* 2004;6:35-74.

Comisia ISC. Dilemele faringitei acute. Societatea Internațională de Chimioterapie , 1996;1:4-5.

Klein J. Reapariția infecțiilor virulente cu streptococi de grup A. *Pediatr Infect Dis J,* 1991;10:S3-S6.

Markowitz M. Boala streptococică în țările în curs de dezvoltare. *Pediatr Infect Dis J* , 1991;10:S11-S14.

McGinn TG *și colab*. Validarea și modificarea regulilor de predicție clinică a faringitei streptococice. *Mayo Clin Proc,* 2003;78:289-293.

Pohl CH. *Pediatrie la cerere.* Lange McGraw-Hill, 2006:160-164.

Quie PG. Dezvoltarea unor programe eficiente pentru controlul infecțiilor streptococice epidemice. *Pediatr Infect Dis J,* 1991;10:S7-S10.

Rodríguez RS. Diagnosticul și tratamentul faringoamigdalitei streptococice acute. În: *Infecții ale căilor respiratorii superioare la pediatrie*. Atelier Producciones, 1997:1-107.

Rodríguez SR. Faringoamigdalita streptococică și complicațiile supurative și non-supurative. În: González SN. *Boli infecțioase clinice pediatrice* . McGraw-Hill, 2004:53-62.

Shulman S. Faringita streptococică: factori clinici și epidemiologici. *Pediatr Infect Dis J,* 1989;8:816-819.

Shulman ST. Complicațiile faringitei streptococice. *Pediatr Infect Dis J* , 1994;13:S70-S74.

Stevens DL *și colab*. Infecții streptococice severe de grup asociate cu un sindrom asemănător șocului toxic și toxina scarlatinei A. *New England J Med* , 1989;321:1-7.

Still JG *și colab*. Comparație între suspensiile de claritromicină și penicilină VK în tratamentul copiilor cu faringită streptococică și o analiză a terapiilor antibiotice alternative disponibile în prezent. *Pediatr Infect Dis J,* 1993;12:S134-S141.

Stollerman GH. Penicilina para la faringitis estreptocócica: habido al gún cambio. *Hospital Practice,* 1996;5:158-161.

Tierneey LM, McPee SJ, Papadakis MA. *Diagnostic și tratament medical actual.* Lange McGraw-Hill, 2008:202-204.

Uan Cauwenberge PA, *și colab*. Faringita, un studiu al etiologiei microbiologice. *Pediatr Infect Dis J,* 1991;10:S39-S42.

Veasy LG. Corelații imunologice și clinice între febra reumatică și cardiopatia reumatică. *Pediatr Infect Dis J,* 1997;16:400-407.

Whitman JH. Infecții ale tractului respirator superior. *Clinics in Family Practice,* 2004;6:35-74.

Whitnack E. Streptococci. En: Schaechter M. *Mecanismele bolilor microbiene* . Williams și Wilkins, 1993:198-212.

CAPÍTULO 11

Faringoamigdalita de *Mycoplasma pneumoniae*

Dr. Francisco Javier Otero Mendoza

Conținut

- 1. Introducción
- 2. Historia
- 3. Epidemiología
- 4. Etiología
- 5. Patogenia
- 6. Cuadro clínico
- 7. Complicaciones
- 8. Diagnostic
- 9. Diagnostic diferențial
- 10. Tratament
- 11. Prevenirea
- 12. Caz clinic
- 13. Concluzii
- Literatură

1. INTRODUCERE

Faringoamigdalita acută este una dintre cele mai frecvent diagnosticate boli în copilărie. Virusurile și streptococii hemolitici (cum ar fi *Streptococcus pyogenes)* au fost considerați cele mai frecvente cauze ale acestei afecțiuni, infecțiile streptococice fiind deosebit de importante datorită potențialului de complicații grave precoce și tardive și pentru că reprezintă singura indicație acceptată pentru tratamentul cu antibiotice. Recent, s-a demonstrat că o proporție semnificativă de faringoamigdalite acute non-streptococice, care anterior nu aveau un diagnostic etiologic, este asociată cu *infecția cu Mycoplasma pneumoniae.* Caracteristicile sale clinice sunt similare și este frecvent însoțită de simptome pulmonare, cum ar fi bronșiolita sau pneumonia, dar poate provoca faringită în absența simptomelor la nivelul tractului respirator inferior.

2. ISTORIE

Prima izolare a *Mycoplasmei* a fost obținută din culturi de lichid pleural la bovine de către Nocard și Roux în 1898. În următorii 50 de ani, s-au acumulat dovezi ale *bolilor* cauzate de acest microorganism în infecțiile pulmonare la animale și s-a luat în considerare implicarea sa potențială la oameni. Prima izolare a *Mycoplasmei* la oameni a fost efectuată de Dienes și Edsall în 1937. Acest microorganism, cunoscut acum sub numele de *M. hominis,* a fost obținut dintr-o glandă Bartholin abcesată. În anii 1940, Klieneberger a introdus conceptul de absență a unui perete celular bacterian în micoplasmă.

În 1944, Eaton și colegii săi au anunțat izolarea unui microorganism, denumit inițial agentul Eaton, obținut din sputa unui pacient cu pneumonie atipică. Agentul Eaton a fost considerat un virus timp de mulți ani, chiar dacă creșterea sa a fost inhibată de streptomicină și tetraciclină. În 1961, Marmion și Goodburn au postulat că agentul Eaton nu era un virus, ci o bacterie. Ulterior, Chanock și colegii săi au cultivat agentul Eaton într-un mediu fără celule și au propus denumirea taxonomică *Mycoplasma pneumoniae* în 1963. Numeroase specii comensale de micoplasme colonizează în mod obișnuit orofaringele și pot cauza uneori confuzie atunci când sunt izolate din probe contaminate cu secreții orofaringiene. Cu toate acestea, cu unele excepții, de obicei la persoanele imunocompromise, speciile comensale de micoplasme din orofaringe nu sunt patogene. Printre micoplasmele umane, *M. pneumoniae* este de departe cea mai cunoscută și cea mai atent studiată. În ultimii ani s-au învățat multe despre biologia sa celulară, răspunsul imun al gazdei, tehnicile de laborator pentru detectarea și epidemiologia sa, precum și despre rolul său ca agent patogen al căilor respiratorii.

3. EPIDEMIOLOGIE

În trecut, boala cauzată de *M. pneumoniae* era considerată mai puțin frecventă la pacienții pediatrici. Primele studii epidemiologice au fost efectuate în timpul focarelor de pneumonie în populații închise, cum ar fi cazărmile militare și internatele. În ultimii 30 de ani, diverse studii efectuate în populația generală, susținute de noi tehnici de diagnostic, au demonstrat frecvența ridicată a bolilor cauzate de *M. pneumoniae.*

Infecțiile cauzate de **M. pneumoniae** pot afecta atât tractul respirator superior, cât și cel inferior; acestea se găsesc la nivel mondial, apărând atât în modele endemice, cât și epidemice, la copii și adulți . Sunt prezente pe tot parcursul anului și se găsesc pe tot parcursul anului. Bacteriile se transmit de la o persoană la alta prin contact direct sau expunere la secreții nazofaringiene contaminate, prin intermediul unor fosete sau prin picături

respiratorii expulzate de o persoană infectată atunci când vorbește, tușește sau strănută. Persoanele cu o infecție activă cu * *M. pneumoniae** pot purta microorganismul în nas și faringe, facilitând răspândirea acestuia pe calea aerului în timpul episoadelor de tuse.

Din punct de vedere istoric, *M. pneumoniae* nu a fost considerată parte a florei umane normale, iar detectarea sa prin serologie, reacție în lanț a polimerazei, cultură sau toate aceste metode ar trebui considerată anormală, iar implicațiile sale clinice în cazurile de boală ar trebui determinate. În ultimii ani, s-a demonstrat că un număr semnificativ de cazuri de faringoamigdalită acută non-streptococică sunt asociate cu microorganisme atipice, în special *M. pneumoniae.* Esposito și colegii săi , la Milano, între februarie 2000 și martie 2006, au studiat prezența M. pneumoniae în organism.

2002 Ei au examinat 127 de copii (cu vârste cuprinse între șase luni și 14 ani) cu tablou clinic de faringoamigdalită acută. Au descoperit că 18 dintre aceștia (14%) au prezentat *M. pneumoniae ca unic agent cauzator.* Reacția în lanț a polimerazei a fost pozitivă la patru pacienți cu vârsta sub doi ani, la șase pacienți cu vârsta cuprinsă între doi și cinci ani, la șapte pacienți cu vârsta cuprinsă între șase și 10 ani și la un pacient cu vârsta peste 10 ani. Într-un studiu ulterior realizat între februarie 2002 și martie 2004...

2003 La Institutul de Pediatrie al Universității din Milano, au fost examinați un total de 133 de pacienți cu faringoamigdalită acută, cu vârste cuprinse între șase luni și 14 ani. Testele serologice au relevat o infecție acută cu *M. pneumoniae* la 36 dintre aceștia (27%), afectând cel mai frecvent persoanele cu vârsta peste trei ani. Perioada de incubație a variat de la una la trei săptămâni, deși unele studii privind focarele au raportat o perioadă de incubație de doar patru zile, în timp ce altele au raportat perioade mai lungi, cu o medie de 23 de zile.

4. ETIOLOGIE

Mycoplasma pneumoniae este o bacterie căreia îi lipsește perete celular și tinde să prezinte morfologie pleomorfă. Structura sa este relativ simplă, constând dintr-o membrană celulară și citoplasmă. Microorganismul se înmulțește prin fisiune binară, cu un ciclu de diviziune de aproximativ 3 ore. Este compus din 40-60% proteine, 10-20% lipide și o cantitate variabilă de carbohidrați. Genomul este un ADN circular, bicatenar, cu o lungime de 4,8 x 10^{8} daltoni . *M. pneumoniae* crește în bulion de micoplasmă și pe agar îmbogățit cu extract de drojdie și ser animal. Fermentează carbohidrații și necesită steroli pentru creștere . Poate crește în condiții aerobe și anaerobe, dar creșterea sa este cea mai bună atunci când este incubată cu 5% azot și dioxid de carbon. Comparativ cu alte micoplasme, crește relativ lent, cu colonii microscopice vizibile la cel puțin o săptămână după inocularea în mediul de cultură, dar poate dura trei săptămâni sau mai mult. Se observă colonii sferice, dense, cu o suprafață rugoasă (Fig. 11-1). Pe agar, micoplasma provoacă hemoliza eritrocitelor datorită eliberării de peroxidază. Micoplasmele sunt foarte sensibile la căldură, cu un timp de înjumătățire mai mic de 2 minute la 50 °C și își pierd viabilitatea în mediu în decurs de o săptămână. Pot rămâne viabile la -20 °C timp de ani de zile, dar temperatura lor optimă de depozitare este de -70 °C (Fig. 11-1).

5. PATOGENIE

Mycoplasma pneumoniae este un agent patogen care afectează în principal membranele mucoase; are o simbioză parazitară cu - celulele epiteliale respiratorii ale gazdei sale. Este un parazit exclusiv al oamenilor, în timp ce alte micoplasme au fost izolate la diverse mamifere. Studiile efectuate începând cu anii 1960 indică faptul că aderența micoplasmei la epiteliul respirator este o condiție esențială pentru dezvoltarea ulterioară a bolii. Această interacțiune strânsă a micoplasmei cu celulele gazdă o protejează împotriva clearance-ului ciliar și promovează producerea diverselor efecte citotoxice. Deoarece este un agent patogen în principal extracelular care depinde de asocierea sa cu celulele gazdă pentru supraviețuire, a dezvoltat o organită extrem de specializată pentru aderență, ceea ce îi facilitează viața parazitară. Această organită de aderență constă dintr-un vârf cu un miez care conține un filament acoperit cu o extensie a membranei celulare. Receptorul celulei gazdă pentru adezinele micoplasmei nu a fost determinat în mod concludent. Unele studii indică faptul că două proteine exprimate de *M. pneumoniae participă,* de asemenea, la legarea la fibronectină, o componentă comună a eucariocitelor, membranelor bazale și matricei extracelulare. Adezina P1 este proteina responsabilă.

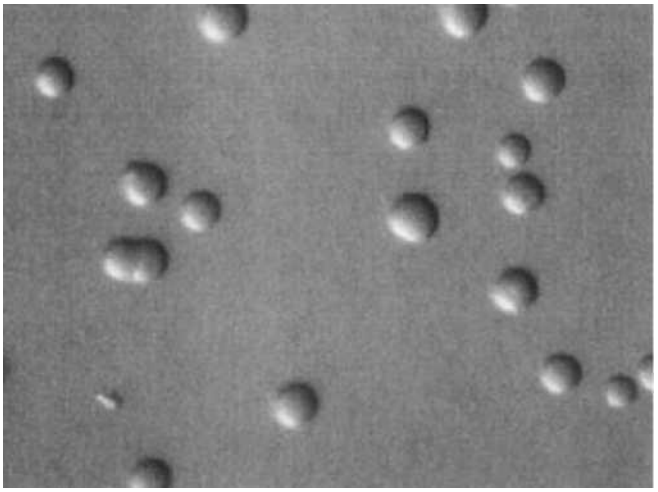


Fig. 11-1. Colonii sferice de *M. pneumoniae* crescând pe agar. (După Waites TB, Talkington DF. *Mycoplasma pneumoniae* și rolul său ca agent patogen uman. *Clin Microbiol Rev,* 2004;17:697-71 .)

În ceea ce privește interacțiunea dintre *M. pneumoniae* și celulele gazdă , Baseman și colab. sugerează că proteina P1 este insuficientă pentru a media aderența la anumite celule gazdă și a provoca boli. Proteina P30 a fost implicată în aderență pe baza confirmării faptului că prezența anticorpilor împotriva P30 poate bloca aderența. Capacitatea diferitelor specii de micoplasme de a fuziona cu celulele gazdă a fost recent determinată. Dallo și Baseman au demonstrat capacitatea *M. pneumoniae* de a supraviețui, de a sintetiza ADN și de a se multiplica intracelular timp de șase luni în culturi celulare artificiale. Această localizare intracelulară poate favoriza stabilirea unei stări bacteriene latente sau prezența unei boli cronice, poate evita mecanismele de apărare ale gazdei, poate facilita capacitatea acesteia de a traversa membranele mucoase și de a pătrunde în țesuturile interne, eludând astfel acțiunea unor antibiotice și împiedicând eliminarea microorganismului în anumite condiții clinice. Modul exact în care *M. pneumoniae* deteriorează epiteliul respirator după aderență nu este încă pe deplin înțeles. Spre deosebire de mulți

agenți patogeni umani, nu se știe că M. pneumoniae produce exotoxine. Peroxidul de hidrogen și radicalii de peroxid sintetizați de *M. pneumoniae* interacționează cu moleculele de oxigen create de gazdă pentru a deteriora epiteliul gazdă. Celulele epiteliale respiratorii își pot pierde complet ciliile, pot deveni vacuolizate și pot suferi o exfoliere parțială sau totală a celulelor infectate, ducând la modificări funcționale și structurale. Aceste evenimente celulare pot duce la manifestările clinice observate în timpul infecțiilor tractului respirator asociate cu acest microorganism; de exemplu, tusea seacă persistentă adesea asociată cu *M. pneumoniae* . Odată ce microorganismul se află în epiteliul respirator, acesta este opsonizat de anticorpi și complement. Macrofagele sunt activate și încep să migreze către locul infecției, ducând la o amplificare a răspunsului imun asociat cu proliferarea limfocitelor, producția de imunoglobuline și eliberarea factorului de necroză tumorală, interferon-gama și a diferitelor interleukine. Activarea limfocitelor și producția de citokine pot fie să sporească mecanismele de apărare ale gazdei și să limiteze boala, fie să provoace leziuni tisulare suplimentare și să o exacerbeze.

6. TABLOUL CLINIC

În prezentarea inițială a bolii, tabloul clinic este imposibil de distins de faringoamigdalita secundară infecției *cu Streptococcus pyogenes* . Un istoric de faringită recurentă (trei episoade în șase luni) și un istoric de respirație șuierătoare se găsesc constant la pacienții cu faringoamigdalită acută cauzată de *M. pneumoniae,* mai mult decât la cei asociați cu un alt microorganism. Tabloul clinic tipic al bolii se dezvoltă treptat, pe o perioadă de câteva zile și poate persista timp de săptămâni. Manifestările clinice includ dureri în gât, febră, tuse care este inițial neproductivă și ulterior produce spută moderată, fără sânge, cefalee, coriză, otalgie și stare generală de rău. Examinarea fizică poate releva inflamație faringiană, cu sau fără limfadenopatie cervicală și, ocazional, conjunctivită. Tabelul 11-1 prezintă caracteristicile epidemiologice și clinice ale pacienților cu faringoamigdalită cauzată de *M. pneumoniae* .

7. COMPLICAȚII

M. pneumoniae poate provoca complicații pulmonare și extrapulmonare. Pneumonia este cea mai frecventă manifestare a complicațiilor sistemului respirator, însoțită de diverse manifestări ale căilor respiratorii superioare. Aproximativ 40% din pneumonii sunt cauzate de acest microorganism și se caracterizează prin lipsa de răspuns la terapia cu beta-lactamice. Manifestările clinice includ dureri în gât, disfagie, febră, tuse, cefalee și stare generală de rău. Dispneea poate fi evidentă în mai multe cazuri, iar tusea poate lua caracteristicile sindromului pertussis-like. Copiii sub cinci ani pot prezenta, în general, respirație șuierătoare, care rareori progresează spre pneumonie, în timp ce copiii între cinci și 15 ani sunt mai predispuși la dezvoltarea bronhopneumoniei, afectând unul sau mai mulți lobi, necesitând uneori spitalizare. Auscultația relevă prezența respirației șuierătoare, a crepitanților sau a ambelor. Aproximativ 25% dintre pacienții infectați cu *M. pneumoniae* pot prezenta o complicație extrapulmonară la un moment variabil, chiar și în absența bolii respiratorii clinice. Reacțiile autoimune au fost propuse ca fiind responsabile pentru majoritatea complicațiilor asociate cu infecțiile cu micoplasma. Prezența *M. pneumoniae* a fost documentată prin PCR și culturi în sânge, lichid cefalorahidian și lichid sinovial, necesitând astfel luarea în considerare a invaziei directe de către microorganism. Cea mai frecventă complicație extrapulmonară apare în sistemul nervos central (SNC). Aproximativ 6% până la 7% dintre pacienții spitalizați cu serologie pozitivă pentru *M. pneumoniae* prezintă modificări neurologice de severitate variabilă. Aceste complicații includ encefalită, sindrom cerebelos și poliradiculită, paralizii de nervi cranieni, meningită aseptică sau meningoencefalită, encefalomielită diseminată, comă, neurită optică, confuzie mentală și psihoză acută secundară encefalitei. De asemenea, au fost descrise diverse tulburări motorii, inclusiv neuropatie a plexului brahial, ataxie și paralizie ascendentă (sindromul Guillain-Barré). Majoritatea complicațiilor neurologice apar la una până la două săptămâni după debutul simptomelor respiratorii; cu toate acestea, 20% dintre pacienți nu au antecedente de boli respiratorii. Manifestări nespecifice ale mușchilor scheletici, cum ar fi artralgia, mialgia și poliartropatiile, se găsesc, de asemenea, la 14% dintre pacienți. Manifestările cardiace includ pericardita, miocardita și revărsatul pericardic. Există, de asemenea, raportări sporadice de glomerulonefrită acută, insuficiență renală și nefrită tubulointerstițială.

8. DIAGNOSTIC

Testele de laborator convenționale rareori ajută la diagnosticare. Aproximativ o treime dintre pacienți pot prezenta leucocitoză. De asemenea, se poate constata o rată crescută de sedimentare a eritrocitelor. Colorația Gram a probelor de spută poate demonstra...

Prezența celulelor mononucleare, a neutrofilelor sau a ambelor, clinică a pacientului datorită posibilității de purtare

I Cuadro 11-1. Características clínicas y epidemiológicas de 61 niños con faringitis aguda

Características	*Faringitis por* M. pneumoniae *n = 18 (%)*	*Faringitis por* S. pyogenes *n = 6 (%)*	*Faringitis por virus n = 37 (%)*
Episodios recurrentes de faringitis*	15 (83.3)	1 (16.6)	5 (13.6)
Antecedente de sibilancias	15 (83.3)	2 (33.4)	2 (5.4)
Temperatura axilar a 38°C	16 (88.8)	5 (83.5)	32 (86.5)
Tos	9 (50)	3 (50)	18 (48.6)
Rinitis	8 (44.5)	3 (50)	20 (50.4)
Dolor faríngeo**	12 (85.7)	5 (83.3)	22 (76.6)
Disfagia**	5 (35.7)	2 (33.3)	9 (24.3)
Hiperemia faríngea	18 (100)	6 (100)	37 (100)
Exudado faríngeo	7 (38.9)	2 (33.3)	12 (32.4)
Hipertrofia amigdalina	15 (83.3)	5 (83.3)	30 (81.1)
Linfadenopatía cervical	10 (55.6)	3 (50)	20 (50.4)

* Tres episodios de faringitis en seis meses.
** Evaluado sólo en niños > 2 años.
Según Esposito S, *et al*. Aetiology of acute pharyngitis: the role of atypical bacteria. *J Med Microbiol,* 2004;53:645-651.

pe lângă flora normală, este tipică. Nu există anomalii tipice în testele funcționale hepatice sau renale în prezența *infecției cu M. pneumoniae.* Din păcate, majoritatea metodelor disponibile pentru detectarea infecției *cu M. pneumoniae* sunt utilizate în general pentru studii epidemiologice și nu sunt axate pe gestionarea individuală a pacienților. Înainte de introducerea testului ELISA, detectarea aglutininelor reci era utilizată pentru a confirma suspiciunea clinică de boală *cu M. pneumoniae* . Aglutininele reci sunt în prezent anticorpi IgM împotriva *M. pneumoniae* . Acești anticorpi sunt produși în 50% din cazuri, la una până la două săptămâni după infecția inițială și rămân detectabili timp de câteva săptămâni. Datorită introducerii imunotestelor pentru detectarea anticorpilor specifici împotriva *M. pneumoniae* , detectarea aglutininelor a căzut în desuetudine. Cultivarea secrețiilor respiratorii pentru izolarea *M. pneumoniae* este laborioasă și costisitoare, necesitând medii specializate și costisitoare, iar creșterea bacteriană nu se observă timp de săptămâni întregi. Comparativ cu tehnicile moleculare precum PCR, sensibilitatea sa nu este mai mare de 60%, chiar și atunci când se iau toate precauțiile pentru a promova creșterea bacteriană. Cu toate acestea, atunci când creșterea *M. pneumoniae este confirmată* în cultură, aceasta are avantajul unei specificități de 100%. Izolarea microorganismului în cultură trebuie considerată semnificativă clinic, dar trebuie corelată cu starea asimptomatică. Detectarea antigenelor bacteriene prin imunofluorescență directă și imunotest enzimatic, printre altele, are o utilizare limitată datorită sensibilității sale scăzute și reactivității încrucișate cu alte micoplasme. Tehnicile de hibridizare a ADN-ului pentru detectarea *M. pneumoniae* au fost dezvoltate la începutul anilor 1980. Cu toate acestea, tehnicile de amplificare a ADN-ului, cum ar fi reacția în lanț a polimerazei (PCR), care nu necesită radioizotopi și au o sensibilitate mai bună, le-au redus utilizarea. Dezvoltarea testelor moleculare, cum ar fi PCR, a scăzut necesitatea izolării în cultură. Studiile efectuate din 1980 au validat capacitatea PCR de a detecta *M. pneumoniae. Procedura convențională pentru dezvoltarea testului implică utilizarea de primeri derivați din* gena ATPazei *M. pneumoniae* . În plus, a fost dezvoltat un test PCR în timp real care vizează această genă . Alte avantaje ale PCR includ capacitatea sa de a detecta micoplasmele în țesuturile procesate pentru evaluare histologică sau în probele de cultură contaminate. Pe de altă parte, este necesară o singură probă, care poate fi procesată în aceeași zi, iar un rezultat pozitiv poate fi raportat mai devreme decât serologia. În plus, nu necesită microorganisme viabile. Dezavantajul său este că nu face diferența între purtătorul de boală și boala activă, astfel încât rezultatul trebuie corelat cu datele clinice ale pacientului. Având în vedere aceste considerații, în cazurile de incertitudine diagnostică, determinarea cantitativă

a IgM și IgG trebuie efectuată pe probe pereche prelevate la două sau trei săptămâni distanță. O creștere de patru ori sau mai mare a titrurilor față de nivelurile inițiale indică o boală activă sau recentă.

9. DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

agenții care au demonstrat capacitatea de a provoca faringoamigdalită. Cel mai important agent bacterian este *Streptococcus pyogenes.* Printre virusuri, se remarcă adenovirusurile, virusul Coxsackie, virusul herpes simplex, virusul ECHO, virusul gripal și virusul Epstein-Barr. Pentru a face un diagnostic diferențial, trebuie luată în considerare mai întâi vârsta pacientului. În general, faringita la copiii sub trei ani este de obicei de origine virală. Adenovirusurile sunt cea mai frecventă cauză a faringoamigdalitei virale, caracterizată prin rinoree, strănut, coriză, febră de diferite grade și simptome autolimitative. În cazul herpesvirusurilor, manifestările tipice sunt febra și disfagia, cu ulcerații și limfadenopatie dureroasă observate la nivelul faringelui. Un alt virus care este recuperat din orofaringe în cazurile de faringită ulcerativă este virusul Coxsackie. În general, faringita cauzată de virusul Epstein-Barr este însoțită de afectarea sistemului reticuloendotelial, așadar examenul fizic trebuie să caute limfadenopatie, hepatomegalie și splenomegalie. Faringita cauzată de *S. pyogenes* se caracterizează printr-un debut brusc cu febră mare, dureri în gât, limfadenopatie cervicală și submandibulară, absența corizei și a strănutului și o cultură pozitivă a exudatului faringian pentru acest microorganism.

10. TRATAMENT

M. pneumoniae este inhibat de macrolide, ketolide și fluorochinolone. Alte antibiotice active la nivelul ribozomilor bacterieni , cum ar fi streptograminele, cloramfenicolul și aminoglicozidele, au activitate *in vitro* împotriva *M. pneumoniae,* dar utilizarea lor nu este aprobată la nivel global pentru acest microorganism . Clindamicina poate fi eficientă *in vitro* , dar unele studii sugerează că nu este utilă *in vivo* și nu ar trebui - considerată tratament de primă linie. Din cauza absenței unui perete celular, toate micoplasmele sunt inerent rezistente la beta-lactamuri și glicopeptide. Sulfonamidele, trimetoprimul, acidul nalidixic și rifampicina sunt, de asemenea, inactive. Chinolonele mai noi, cum ar fi moxifloxacina, gatifloxacina și sparfloxacina, au o activitate *in vitro mai bună* decât ciprofloxacina, ofloxacina și levofloxacina. Fluorochinolonele au demonstrat activitate bactericidă , în timp ce macrolidele și tetraciclinele sunt în principal bacteriostatice. Esposito și colab. a demonstrat beneficiul obținut de pacienții diagnosticați cu faringită cu *M. pneumoniae* după tratamentul cu azitromicină, 10 mg/kg/zi, timp de trei zile, timp de trei săptămâni consecutive. Aceștia au constatat o ameliorare a simptomelor după începerea tratamentului cu antibiotic, precum și o scădere a riscului de faringită acută recurentă.

11. PREVENȚIE

La scurt timp după ce microorganismul a fost complet identificat, în anii 1960, a fost recunoscută necesitatea unui vaccin. Interesul a crescut odată cu descoperirea lipsei de memorie imunologică în urma infecției naturale. Dezvoltarea unui vaccin bacterian viu atenuat pentru administrare intranazală a demonstrat protecție împotriva contactului cu noi tulpini virulente. Cu toate acestea, acest vaccin nu a fost utilizat la om din cauza dificultății de a reduce virulența *M. pneumoniae* . Alte studii au fost efectuate cu vaccinuri preparate din proteine recombinante și polizaharide , dar acestea nu au demonstrat eficacitate la pacienți.

12. CAZ CLINIC

Un pacient de sex masculin, în vârstă de opt ani, din statul Mexic, cu antecedente de patru episoade de faringoamigdalită în ultimele șase luni, primea tratament cu antibiotice pe bază de penicilină benzatinică, amoxicilină, cefalexină și cefixim, cu ameliorare tranzitorie, dar ulterior recidivantă. Boala actuală a debutat cu 10 zile înainte de consultație, acum patru zile, caracterizată inițial printr-o tuse seacă, care ulterior a devenit productivă, cu febră de 38,5 ° C, disfagie și un ganglion submandibular palpabil, ușor dureros, de 2 cm. Medicul curant a inițiat tratament cu amoxicilină și acid clavulanic, fără ameliorare. Nu s-au observat conjunctivită, rinoree sau strănut. La examinare, s-a observat un faringe hiperemic, cu amigdale de gradul III/IV, fără exudat, membrane timpanice normale și ganglioni limfatici palpabili, sensibili, în lanțul cervical posterior bilateral, cu diametrul de 1 cm. Restul examinării a fost fără particularități. S-a efectuat un tampon faringian, care a fost negativ pentru bacterii patogene. S-a solicitat un test ELISA pentru *M. pneumoniae,* care a dat un rezultat pozitiv. Tratamentul a fost inițiat cu azitromicină, 10 mg/kg/zi în doză unică, timp de trei zile, timp de trei săptămâni. Simptomele respiratorii s-au remis și nu au apărut recurențe în timpul urmăririi. Acest caz exemplifică faringoamigdalita cauzată de *Mycoplasma pneumoniae* , iar istoricul episoadelor de faringită recurentă, precum și lipsa de răspuns la tratamentul cu beta-lactamice, prezintă interes. Acestea evidențiază raportul exudatului faringian, care este negativ pentru bacterii patogene, și raportul ELISA, care este pozitiv pentru *M. pneumoniae,* cu ameliorare prin tratament cu macrolide.

13. CONCLUZII

Faringoamigdalita rămâne una dintre principalele cauze ale vizitelor medicale. Este esențial să se înțeleagă diversele cauze posibile, ținând cont de istoricul epidemiologic și clinic, pentru a ajunge la un diagnostic clinic definitiv. Posibilitatea faringoamigdalitei cauzate de *M. pneumoniae trebuie luată în considerare* în cazurile cu antecedente de faringită recurentă și evoluție clinică prelungită, cu răspuns slab la antibioticele beta-lactamice; în aceste cazuri, macrolidele sunt tratamentul de elecție.

LITERATURĂ

Bernar JM, Bogado MC, Bernar JR, Fuenzalida LC. *Mycoplasma pneumoniae:* infecție a tractului respirator superior. *Rev Otorrinolaringol Cirg Cabeza y Cuello,* 2006;66:206-212.

Carreazo PJ. Fisiopatología de las infecciones por *Mycoplasma pneumoniae* . *Pediatrica,* 2003;5:101-108.

Chanock R, Cook H, Fox R. *Mycoplasma pneumoniae:* nomenclatură propusă pentru organismul cauzator de pneumonie atipică (agent Eaton). *Science,* 1963;140:662.

Dallo SF, Baseman JB. Replicarea intracelulară a ADN-ului și supraviețuirea pe termen lung a micoplasmelor patogene. *Microbiol Path,* 2000;29:301-309.

Dienes S, Edsall G. Observații asupra organismelor din familia Klieneberger. *Proc Soc Exp Biol Med,* 1937;36:740-744.

Studii ale lui Eaton M. Meikejonh asupra etiologiei pneumoniei atipice primare : un agent filtrabil transmisibil la șobolani de bumbac, hamsteri și embrioni de pui. *J Exp Med,* 1944;79:649-667.

Escobar MF, Delgado MP, Jaramillo C. Detection de *Mycoplasma pneumo niae* mediante PCR hibridación *in vitro* en niños con infecciones respi ratorias. *Rev Inst Nal Enf Resp Mex,* 2005;18:265-270.

Esposito S, Blasi F, Arosio C *și alții.* Importanța infecțiilor acute *cu Mycoplasma pneumoniae* și *Chlamydia pneumoniae* la copiii cu respirație șuierătoare. *Eur Respir J,* 2000;16:1142-1146.

Esposito S, Blasi F, Bellini F *și alții. Infecții cu Mycoplasma pneumoniae* și *Chlamydia pneumoniae* la copiii cu pneumonie. *Eur Resp J,* 2001;17:241-245.

Esposito S, Blasi F, Bosis S, *et al.* Etiologia faringitei acute: rolul bacteriilor atipice. *J Medical Microbiol,* 2004:56:645-651.

Esposito S, Bosis S, Begliatti E, *și alții* . Tonsilofaringita acută asociată cu infecții bacteriene atipice la copii: Istoric natural și impactul terapiei cu macrolide. *Clin Infect Dis,* 2006;43:206-209.

Grunfeld J, Scapini J, Alarcón M. Infección respiratoria por *Mycoplasma pneumoniae* en pediatría. *Arch Argent Pediatr,* 2006;5:412-415.

Klement E, Talkington D, Wasserzug O, *et al.* Identificarea factorilor de risc pentru infecție într-un focar de boală *a tractului respirator cauzată de Mycoplasma pneumoniae Clin Infect Dis,* 2006;46:1239-1245.

Klieneberger. Apariția naturală a organismelor asemănătoare pleuropneumoniei în simbioză aparentă cu *Streptobacillus moniliformis* și alte bacterii. *J Pathol Bacteriol,* 1935;40:93-105.

Marmiom B, Goodburn G. Efectul unei sări de aur anorganice asupra agentului principal al pneumoniei atipice conform lui Eaton și alte observații. *Nature* , 1961;189:247-248.

Nocard E, Roux R. Le microbe de la peripneumonie. *Ann Institut Pasteur* , 1898;12:240-262.

Vervloet LA, Marguet C, Moreira CA. Infecția cu *Mycoplasma pneumoniae* și importanța acesteia ca agent etiologic în pneumoniile comunitare infantile. *Braz J Infect Dis,* 2007;11:507-514.

Vincent M, Celestin N, Hussain A. Faringită. *Medic de familie american,* 2004;69:1465-1470.

Waites TB, Talkington DF. *Mycoplasma pneumoniae* și rolul său ca agent patogen uman. *Clin Microbiol Rev,* 2004:17:697-719.

Yamazaky T, Narita M, Sasaki N. Compararea PCR pentru probele de spută obținute prin tuse indusă și testul serologic pentru diagnosticarea infecției cu *Mycoplasma pneumoniae* la copii. *Clin Vacc Immunol* , 2006;13:708-710.

Yoo SJ, Oh HJ, Shin BM. Evaluarea a patru teste imunoenzimatice comerciale specifice IgG și IgM pentru detectarea anticorpilor *Mycoplasma pneumoniae* : Comparație cu testul de aglutinare a particulelor. *J Korean Med Sci,* 2007;22795-22801.

CAPÍTULO 12

Faringoamigdalita por anaerobios

Dr. Benjamín Madrigal Alonso / Dr. Antonio de Jesús Osuna Huerta / Dr. Gonzalo Neme Díaz

Conținut

- 1. Istoric
- 2. Definiție
- 3. Sinonimie
- 4. Epidemiologie
- 5. Etiologie
- 6. Patogeneză
- 7. Fiziopatologie
- 8. Diagnostic
  - 8.1 Diagnostic radiologic
  - 8.2 Diagnostic clinic
- 9. Diagnostic diferențial
- 10. Complicații
- 11. Prognoză
- 12. Concluzii
- 13. Tratament
- 14. Prevenirea și vaccinurile
- Bibliografie

1. ISTORIE

Infecțiile tractului respirator superior și implicarea bacteriilor anaerobe au fost studiate doar de aproximativ 30 de ani, iar Dr. Itzak Brook este cercetătorul principal în acest domeniu. Demonstrarea implicării bacteriilor anaerobe în infecțiile respiratorii nu a fost simplă, deoarece agenții implicați fac de obicei parte din microbiota normală. În condiții adecvate și în conjuncție cu alți agenți bacterieni sau virali din zonă, acești agenți pot deveni virulenți, fenomen cunoscut sub numele de co-patogenitate. În acest fenomen, unele bacterii promovează creșterea altora sau acționează ca un scut, conferind rezistență la medicamentele utilizate pentru eradicarea lor. În mod similar, prezența unui microorganism într-o infecție faringoamigdaliană nu implică, în sine, implicarea sa în infecție, deoarece poate face parte din microbiota regiunii. Demonstrarea acestui lucru necesită o infrastructură spitalicească care să permită cultivarea și identificarea bacteriilor anaerobe și să dovedească potențialul lor patogen conform postulatelor lui Koch, prin generarea de boli atunci când sunt manipulate fie la voluntari umani (inacceptabil din punct de vedere bioetic), fie cu utilizarea de modele animale (uneori nu este posibil să se extrapoleze rezultatele obținute la animalele de experiment la om). Controversele rămân cu privire la adevăratul rol al bacteriilor anaerobe în infecțiile amigdaliene sau adenoide; cu toate acestea, implicarea lor în afecțiuni rezultate din complicațiile faringoamigdalitei, cum ar fi angina Ludwig, abcesele periamigdaliene și adenoidita, este recunoscută oficial. În termeni generali, participarea lor este acceptată și prin interacțiunea cu bacteriile aerobe care cauzează faringoamigdalita, ca și co-patogeni care permit proliferarea aerobelor și prin producerea de beta-lactamaze, care conferă protecție prin inactivarea medicamentelor utilizate, cum ar fi penicilinele naturale, aminopenicilinele sau chiar cefalosporinele care nu sunt stabile împotriva beta-lactamazelor.

2. DEFINIŢIE

Faringoamigdalita cauzată de bacterii anaerobe, în sensul cel mai strict al termenului, implică inflamația țesutului amigdalian (amigdalele faringiene sau adenoidele) din cauza infecției cu bacterii care necesită un potențial de oxidare-reducere scăzut. Deși bacteriile nu sunt de obicei considerate cauza leziunilor faringoamigdaliene, prezența lor ca floră colonizatoare în țesut sau proliferarea lor în abcesele care se formează în amigdalita recurentă permite ca acestea să fie considerate agenți înrudiți.

 . În mod similar, complicațiile diferitelor procese amigdalitice, cum ar fi angina Ludwig sau septicemia severă cunoscută sub numele de boala Lemierre (sepsis postanginal sau necrobaciloză), implică bacterii anaerobe din flora indigenă a orofaringelui. Aceasta include procese cauzate de bacterii aerobe, cum ar fi *Streptococcus pyogenes,* unde anaerobii orofaringieni acționează ca și co-patogeni, permițând microorganismului să scape de eliminare cu terapia medicamentoasă standard datorită producerii de beta-lactamaze de către bacteriile anaerobe.

3. SINONIMIE

Faringoamigdalita anaerobă este cunoscută și după descrierea anatomică a complicației. Prin urmare, este denumită și abces peritonsilar, abces retrofaringian, abcese amigdaliene și amigdalită recurentă.

4. EPIDEMIOLOGIE

Puține informații au fost descrise pe această temă. În general, se menționează cazuri de infecții amigdaliene cauzate de bacterii aerobe, cum ar fi *Streptococcus pyogenes,* și infecții virale precum virusul Epstein-Barr și enterovirusul herpangina (inclusiv diverse serotipuri Coxsackie). Principalul motiv al lipsei de statistici este că multe spitale nu raportează prezența bacteriilor anaerobe în culturi sau prin tehnici de amplificare a ADN-ului, cum ar fi reacția în lanț a polimerazei (PCR). În plus, prezența unei bacterii anaerobe în amigdale nu implică neapărat implicarea sa în vreun proces local, deoarece poate face pur și simplu parte din microbiota zonei. Bacterii anaerobe din amigdale sau adenoide au fost găsite chiar și în partea centrală a acestor țesuturi, dar rămâne neclar dacă acestea doar le colonizează sau dacă joacă un rol semnificativ ca agenți patogeni (în microabcese).

5. ETIOLOGIE

Amigdalita recurentă (sau amigdalita) a fost unul dintre procesele în care se propune participarea florei constitutive a zonei (flora normală), alături de prezența bacteriilor patogene precum *Streptococcus pyogenes* și *Staphylococcus aureus* . La subiecții cu abces retrofaringian, Lee a constatat că o complicație a faringoamigdalitei recurente la pacienții pediatrici este implicarea *Streptococcus pyogenes (* 24%), *Staphylococcus aureus* (10%) și anaerobilor (19%). În seria sa, a constatat implicarea *Mycobacterium avium intracellulare* într-un caz. Brook, la rândul său, atunci când a evaluat flora normală a nazofaringelui, a descoperit următoarele bacterii aerobe: *Streptococcus pneumoniae, Staphylococcus aureus , Streptococcus pyogenes, Haemophilus* sp. și *Moraxella catarrhalis* . ca bacterii anaerobe față de *Peptostreptococcus, Prevotella, Fusobacterium necrophorum* și *nucleatum, tococi* streptococici microaerofili , *Veillonella parvula, Eubacterium* sp, *Propionibacterium acnes, Actinomyces* sp și *Porphyromonas* sp .

Referirea la luarea în considerare atât a florei aerobe, cât și a celei anaerobe provine din participarea lor comună la diverse procese ale căilor respiratorii superioare, deoarece acestea găsesc condițiile potrivite pentru multiplicarea și dezvoltarea potențialului lor patogen. Clinic, aceasta se corelează cu o scădere a recurențelor datorită acoperirii atât împotriva aerobelor, cât și a anaerobelor. Contrar propunerii lui Brook, Heinz afirmă că participarea bacteriilor anaerobe alături de aerobe la procesele respiratorii superioare este controversată. El observă că anaerobii, ca și co-patogeni, protejează anumiți germeni din regiune, dar că corelarea lor cu eșecul tratamentului este o modalitate simplistă de a explica fenomenul.

Alți autori, inclusiv Georgalas, atunci când se referă la - infecțiile peritonsilare (sau peritonsilare), o categorie specifică în cadrul abcesului peritonsilar, evidențiază relația dintre boala parodontală și aceasta din urmă. Flora întâlnită în această patologie include, ca aerobi, *Streptococcus pyogenes, Streptococcus mülleri, Haemophilus influenzae* și *Streptococcus viridans* , iar ca anaerobi, *Fusobacterium nucleatum, Actinomyces odontolyticus, Campylobacter rectus* și *Eubacterium nodatum* . Agenții cauzali ai parodontitei includ *Actinobacillus actinomycetemcomitans, Porphyromonas gingivalis, Bacteroides forsythus, Campylobacter rectus, Eubacterium nodatum, Fusobacterium nucleatum, Prevotella intermedia, Prevotella melaninogenica, Peptostreptococcus micros, Streptococcus intermedius* și *Treponema denticola.* Strânsa lor relație este caracterizată prin infiltrarea germenilor în zonele adiacente prin contiguitate și interacțiunea lor reciprocă pentru a se proteja de fagocitoză și moarte intracelulară. Unii autori, cum ar fi Van Staaij, evaluează flora dominantă la pacienții cu boală adenoamigdaliană (hipertrofie și infecție recurentă) comparativ cu cei fără o astfel de patologie, concentrându-se exclusiv pe bacteriile aerobe, cum ar fi *Haemophilus influenzae* și *Moraxella catarrhalis* . Aceștia observă o creștere a frecvenței acestor bacterii atunci când există patologie infecțioasă recurentă sau hipertrofie. *Fusobacterium necrophorum* a apărut recent ca un agent patogen strâns asociat cu boala Lemierre, cunoscută și sub numele de sepsis postanginal sau necrobaciloză. Acest bacil este prezent ca parte a florei normale a amigdalelor și poate provoca potențial tromboembolism septic datorită capacității sale de a produce un lipopolisaharid endotoxic.

Deși rară (2,3 cazuri la un milion de persoane pe an), boala Lemierre afectează adolescenții și adulții. Flora adenoidelor centrale include aerobe și anaerobe, dar la pacienții cu hipertrofie adenoamigdaliană, aceasta apare în număr mai mare și cu rate mai mari de rezistență datorită producției de beta-lactamaze. Diverse rapoarte descriu număr de bacterii cuprins între 1.000 și 1.000.000 de bacterii pe gram de țesut, cu un raport anaerob:aerob de 100:1.

6. PATOGENIE

Deși implicarea anaerobilor ca și cauză a amigdalitei, abceselor amigdaliene sau periamigdaliene sau a complicațiilor precum sindromul Lemierre sau angina Ludwig este foarte dezbătută, aceștia sunt uneori asociați cu bacterii care interacționează protejându-se de fagocitoză sau moarte intracelulară . Se menționează că produc factori de creștere specifici, cum ar fi succinatul produs de *Bacteroides* sp *.;*

Capacitatea lor de a crește în condiții de potențial oxido-reducere scăzut, în medii acide și de a produce enzime care inactivează mai multe antibiotice utilizate în mod obișnuit sunt caracteristici cheie ale bacteriilor anaerobe. Acestea previn fagocitoza cu factorii de virulență prezenți în peretele celular bacterian. Se crede că unele patologii, cum ar fi abcesul peritonsilar, încep cu o infecție localizată în glandele weberiene (glandele salivare accesorii situate în spațiul supratonsilar). În concluzie, bacteriile anaerobe au un potențial ridicat de proliferare în această zonă datorită funcțiilor lor de interferență bacteriană, care previn creșterea agenților patogeni. Ele produc substanțe antagoniste, provoacă modificări ale micromediului și reduc nutrienții. De asemenea, produc bacteriocine și pot participa și interacționa cu bacteriofagii pentru a dobândi caracteristici patogene. Ele produc enzime bacteriolitice, peroxid de hidrogen și acid lactic, care modifică micromediul, precum și acizi grași sau chiar amoniac. Toate acestea culminează cu crearea unui mediu propice multiplicării lor.

Dacă, pe lângă cele menționate mai sus, infecțiile bacteriene precum cele cauzate de *Streptococcus pyogenes* sau infecțiile virale precum virusul Epstein-Barr facilitează o cale de intrare în straturile mai profunde ale țesutului sau chiar permit diseminarea acestora, rezultatul este o infecție bacteriană în care anaerobii sunt rareori luați în considerare.

7. FIZIOPATOLOGIE

Prin crearea unui micromediu adecvat, adesea favorizat de utilizarea excesivă a medicamentelor antimicrobiene și de proliferarea și selecția bacteriilor rezistente și potențial patogene, bacteriile pătrund în straturile mai profunde ale țesutului amigdalian sau adenoid, stabilindu-se la aceste niveluri și proliferând pentru a produce abcese sau a permite diseminarea acestora. De asemenea, ele interacționează cu alte bacterii, dând naștere la o sinergie bacteriană în contextul procesului bolii.

8. DIAGNOSTIC

Diagnosticul prin metode paraclinice, pe lângă cele obișnuite, cum ar fi hemoleucograma completă (HE), care poate evidenția leucocitoză cu neutrofilie, rată crescută de sedimentare a eritrocitelor și proteină C reactivă pozitivă, implică demonstrarea agenților cauzali. Acest lucru se poate realiza fie prin identificarea lor prin culturi anaerobe specifice, fie prin utilizarea tehnicii adecvate, cum ar fi reacția în lanț a polimerazei (PCR), pentru recunoașterea agenților patogeni specifici, cum ar fi *Fusobacterium necrophorum.* Toate acestea reprezintă o posibilitate, deși doar unele spitale au acces la aceste resurse.

8.1 Diagnostic radiologic

Evaluarea radiologică se efectuează la pacienții cu complicații ale amigdalitei recurente, cum ar fi abcesul retrofaringian sau boala Lemierre. Ambele cazuri necesită tratament de urgență și trebuie efectuate în departamentul de urgență, cu echipament de resuscitare ușor disponibil. În abcesul retrofaringian, radiografiile cervicale laterale arată un spațiu retrofaringian mărit, mai mare de 7 mm, când dimensiunea normală este de 3 până la 6 mm, în timp ce spațiul retrotraheal este mai mare de 14 mm. Tomografia computerizată este cea mai bună metodă de diagnostic pentru acest tip de afecțiune, deoarece permite localizarea precisă a dimensiunii leziunii și a caracteristicilor masei care ocupă spațiu (lichid versus inflamație sau abces organizat).

8.2 Diagnostic clinic

Varietatea proceselor clinice care implică anaerobi la nivelul amigdalelor variază de la faringoamigdalita recurentă, în care pacientul prezintă infecții amigdaliene recurente, până la amigdale criptice, abcesate și hipertrofice. O altă prezentare clinică este cea a copilului mic cu abces retrofaringian, situație care devine o urgență medico-chirurgicală. Acest pacient are de obicei sub patru ani din cauza hipertrofiei țesutului limfoid caracteristică acestei vârste (până la 120% comparativ cu alte vârste) și prezintă dificultăți la înghițire, disfonie, febră, durere faringiană, salivație, hiperextensie cervicală și limfadenopatie cervicală. Abcesul progresează prin trei faze: o fază inițială de celulită, caracterizată prin creșterea volumului, căldură locală și durere; stadiul de flegmon, în care infecția se intensifică și se maturizează, întărind zona afectată, culminând cu stabilirea unui abces formal cu formare de capsulă, infiltrare fibroblastă și un efect de masă bine definit. La examinare, se poate observa o masă asimetrică în retrofaringe. Radiologic, o radiografie laterală a gâtului arată o creștere a spațiului retrofaringian mai mare de 7 mm (normal, 3 până la 6 mm) sau a spațiului retrotraheal mai mare de 14 mm.

Abcesele periamigdaliene sunt frecvent asociate cu infecții parodontale, cu o infecție prealabilă a glandei Weber, urmată de formarea unui abces anaerob. Aceasta provoacă dificultăți la înghițire, dureri în gât și febră și se prezintă ca o leziune sau masă amigdaliană unilaterală. Uneori, pe amigdale se poate observa o leziune albicioasă, indicând locul posibilului drenaj spontan al leziunii. Boala Lemierre, deși rară, se prezintă de obicei la adolescență sau la vârsta adultă și este caracterizată prin bacteriemie și abcese metastatice în urma durerilor în gât, infecției amigdaliene și tromboflebitei septice a venei jugulare interne din cauza diseminării. A fost asociată cu o infecție anterioară cu *Streptococcus pyogenes* sau virusul Epstein-Barr, care permite agentului cauzal *(Fusobacterium necrophorum)* să pătrundă. Bacteriile produc un lipopolisaharid endotoxic, iar coinfecția cu *Escherichia coli se consideră* că îi sporește virulența. Simptomele frecvente includ dureri în gât, febră mare, limfadenopatie cervicală, tromboflebită unilaterală a venei jugulare interne și abcese metastatice, cel mai frecvent la nivelul plămânilor. În urma infarctelor septice, pot apărea dureri în piept, dispnee, hemoptizie sau piopneumotorax; sunt posibile și abcese articulare sau osoase. Diseminarea procesului și afectarea la toate nivelurile corpului pot provoca deteriorare sistemică, comă și deces. Local, poate apărea afectarea orbitală sau periorbitală sau se poate dezvolta distrugerea masivă a țesuturilor faciale (noma, numită și *cancrum oris*).

9. DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

Sunt luate în considerare mai multe posibilități, în funcție de situația clinică specifică, în special în ceea ce privește orice complicații asociate. Prin urmare, diagnosticul diferențial pentru abcesul retrofaringian include epiglotita acută, aspirația de corp străin, osteomielita vertebrală și un hematom compresiv care poate apărea la pacienții cu hemofilie sau limfom.

10. COMPLICAȚII

Abcesul retrofaringian poate fi complicat de obstrucția semnificativă a căilor respiratorii din cauza efectului de masă directă, deși este posibil ca acesta să se scurgă prin ruptură și aspirație purulentă, asfixie prin compresie, pneumonie, empiem, mediastinită, tromboflebită a venei jugulare interne și eroziune vasculară carotidiană.

11. PROGNOZĂ

În cazurile de faringoamigdalită anaerobă cu abcese intratonsilare mici, prognosticul este bun pentru supraviețuire. Situațiile mai complexe, cum ar fi formarea abceselor retrofaringiene și boala Lemierre, au o rată a mortalității ridicată, care variază de la 24 la 40%, în funcție de serie.

Cheia modificării ratelor de mortalitate în contracții constă în diagnosticarea precoce și implementarea tratamentului, în special a tratamentului chirurgical în afecțiuni precum abcesul retrofaringian, când colecția purulentă s-a produs deja.

12. CONCLUZII

Implicarea bacteriilor anaerobe în patologiile care afectează amigdalele și vegetațiile adenoide, precum și complicațiile secundare, cum ar fi abcesele peritonsilare și retrofaringiene, sunt afecțiuni care de obicei nu apar ca proces acut. Pacienții prezintă, în general, simptome anterioare care sugerează implicarea acestui țesut limfoid. În general, pacienții cu amigdalită recurentă au amigdale cu cripte și abcese mici, ceea ce ar trebui să ridice îngrijorări în rândul clinicienilor cu privire la posibilitatea apariției unor complicații precum formarea unor abcese mai mari sau diseminarea procesului infecțios în alte locuri, putând duce la complicații fatale. Diagnosticul clinic precoce, managementul multidisciplinar, trimiterea la otorinolaringologie și intervenția atât medicală, cât și chirurgicală sunt esențiale pentru reducerea ratelor de morbiditate și mortalitate.

13. TRATAMENT

Alegerea agentului antimicrobian potrivit pentru patologia specifică este esențială pentru eliminarea bacteriilor cauzatoare, în acest caz, a grupului de bacterii implicate în diverse procese. Combinația de bacterii anaerobe și aerobe necesită luarea în considerare a două opțiuni: în general, agenții patogeni ai tractului respirator superior sunt sensibili la peniciline, permițând selectarea unei peniciline care combate anaerobii implicați. În funcție de severitatea infecției, acest medicament poate fi administrat oral, intramuscular sau intravenos, cu o cură de tratament de cel puțin 10 zile, care este prelungită în boli precum angina Ludwig sau boala Lemierre. Posibilitatea unei sinergii bacteriene, care implică organisme precum *Streptococcus pyogenes, Staphylococcus aureus* și anaerobi , necesită luarea în considerare a probabilității ridicate de producere a beta-lactamazelor. Aceste enzime pot inactiva penicilinele instabile (în principal cele naturale) în prezența acestor bacterii, coroborate cu riscul crescut de deces asociat cu boala (Ludwig, Lemierre), ducând la o terapie mai agresivă. Alegerea medicamentului depinde de problema specifică, probabilitatea prezenței organismelor asociate, prevalența tulpinilor bacteriene rezistente la medicamente și severitatea infecției, cu scopul de a obține o terapie antimicrobiană de succes. Opțiunile terapeutice probabile sunt prezentate mai jos:

1. Peniciline naturale în afecțiuni ușoare, cum ar fi faringoamigdalita, în special când se consideră că este cauzată de germeni sensibili; penicilină procainică în ambulatoriu ; penicilină G sodică cristalină la pacienții spitalizați cu abces peritonsilar.
2. Metronidazolul, datorită acoperirii sale excelente împotriva germenilor anaerobi; deși nu acoperă streptococii sau stafilococii, este considerat medicamentul de elecție atunci când principalii agenți cauzali ai procesului sunt anaerobi.
3. Cefuroximă, clindamicină, ampicilină/sulbactam atunci când se ia în considerare posibila implicare, pe lângă anaerobi, a *Staphylococcus aureus* sau a anaerobilor rezistenți la penicilină.
4. Combinațiile de antibiotice, precum penicilina G sodică cristalină cu metronidazol, clindamicina cu metronidazol, cefuroxima sau cefalosporinele de primă generație cu metronidazol, ceftriaxona cu metronidazol sunt opțiuni terapeutice posibile, luând în considerare severitatea procesului, posibilitatea rezistenței sau existența germenilor adăugați, precum și justificarea culturilor și sensibilitățile la antibiotice.
5. Un punct important în unele dintre aceste procese este gestionarea chirurgicală a pacientului, deoarece multe dintre complicațiile rezultate, cum ar fi abcesul peritonsilar și angina Ludwig, de exemplu, depind de lipsa drenajului colecției purulente, ceea ce face ca procesele să fie o urgență chirurgicală.

14. PREVENȚIE ȘI VACCINURI

Dezvoltarea de vaccinuri pentru prevenirea infecțiilor anaerobe nu este încă luată în considerare, din cauza varietății largi de bacterii anaerobe și a cunoștințelor limitate despre diferitele grupuri. Cea mai bună măsură preventivă împotriva infecțiilor bacteriene anaerobe este evitarea creării unor medii favorabile creșterii acestora, adică a unor medii acide cu un potențial scăzut de oxidare-reducere. În cazurile de infecții recurente, se recomandă prevenirea prin adenoamigdalectomie, o procedură pe care unii autori o recomandă pentru eradicarea sursei de infecție și a reinfecției. Cu toate acestea, această ultimă procedură nu este încă larg acceptată și necesită studii suplimentare înainte de a putea fi recomandată.

LITERATURĂ

Ainamo J, Barmes D, Beagrie G, *et al.* Dezvoltarea indicelui parodontal comunitar al nevoilor de tratament (CPITN) al Organizației Mondiale a Sănătății. *Int Dent J,* 1982;32:281-91.

Aliyu SH, Marrito RK, Curran MD *și alții.* Investigație PCR în timp real privind importanța *Fusobacterium necrophorum* ca și cauză a faringitei acute în medicina generală. *J Med Microb,* 2004, 53:1029-35.

Brazier JS. Infecții cu Fusobacterium necrophorum la om. *Rev Med Mi crob,* 2002;13(4)141-9.

Brook I, Gober AE. Efectul amoxicilinei și co-amoxiclavului asupra florei nazofaringiene aerobe și anaerobe. *J Antimicrob Chemother* 2002;49:689-92.

Brook I, Shah K. Efectul amoxicilinei sau clindamicinei asupra florei bacteriene adenoide. *Otolaryngol Head NeckSurg,* 2003;129:5-10.

Brook I. Bacterii producătoare de beta-lactamază și rolul lor în infecție. *Rev Med Microbiol,* 2005;16:91-9.

Brook I. Efectele terapiei antimicrobiene asupra florei microbiene a adenoidelor . *JAC,* 2003;51,1331-7.

Brook I. Microbiologia clinică a inelului Waldeyer. *Otolaryngol Clin North Am* , 1987;20:259-72.

Raport de consens. Boli parodontale: patogeneză și factori microbieni . *Ann Periodontol* , 1996;1:926-32. Recenzie.

Fried MP, Forrest JL. Peritonsilita: evaluarea terapiei actuale. *Arch Oto laryngol* , 1981;107:283-6.

Georgalas Ch, *și alții.* Asocierea dintre boala parodontală și infecția peritonsilară: un studiu prospectiv. *Otolaryngol Head Neck Surg,* 2002;126(1):91-4.

Jousimies-Somer H, Savolainen S, Makitie A *și colab.* Constatări bacteriologice în abcesele peritonsilare la adulții tineri. *Clin Infect Dis,* 1993;16(Supliment 4):S292-8.

Klein JO. Amoxicilină/clavulanat pentru infecții la sugari și copii: trecut, prezent și viitor. *Pediatr Infect Dis J,* 2003;22:S139-48.

Lee SS, Schwartz RH, Bahadori RS. Abces retrofaringian: Epiglotita noului mileniu. *JPediatr,* 2001;138(3):435-7.

Meurman JH, Rajasuo A, Murtomaa H *și alții.* Infecții ale tractului respirator și pericoronita concomitentă a molarilor de minte. *Br Med J,* 1995;310:834-6.

Nord CE. Rolul bacteriilor anaerobe în episoadele recurente de sinuzită și amigdalită. *Clin Infect Dis,* 1995;20:1512-24.

Passy V. Patogeneza abcesului peritonsilar. *Laryngoscope,* 1994;104:185-90.

Rajasuo A, Jousimies-Somer H, Savolainen S, *et al.* Constatări bacteriologice în amigdalită și pericoronită. *Clin Infect Dis,* 1996;23:51-60.

Scannapieco FA, Papandonatos GD, Dunford RG. Asocieri între afecțiunile orale și bolile respiratorii într-o populație realizată printr-un sondaj național. *Ann Periodontol* , 1998;3:251-6.

Van Staaij BK, Akker EH, Dorsser EHM *și colab.* Diferă flora amigdaliană la copiii cu și fără afecțiuni amigdaliene? *Acta Oto-Laryngologica,* 2003;123(7):873-8.

Williams RC. Boala parodontală. *N Engl J Med,* 1990;322:373-82.

CAPÍTULO 13

Faringoamigdalita de *Arcanobacterium haemolyticum*

Dr. Rafael Hernández Magaña / Dr. Javier Castellanos Martínez

Conținut

- 1. Istorie
- 2. Definiție
- 3. Sinonimie
- 4. Epidemiologie
- 11. Diagnostic
- 5. Etiologie
- 6. Patogeneză
- 7. Fiziopatologie
- 8. Tablou clinic
- 9. Complicații
- 10. Diagnostic
  - *10.1 Laborator* diferențial
- 12. Tratament
- 13. Prognoză
- 14. Concluzii
- Bibliografie

1. ISTORIE

A. haemolyticum a fost identificat inițial de MacLean și colab. în piele și nazofaringe, în asociere cu faringita exudativă și infecția țesuturilor moi la soldații americani din Pacificul de Sud în 1946 și a fost numit Corynebacterium *haemolyticum.* Mai târziu, în 1982, a fost descris de Collins, care a definit genul ca *Arcanobacterium ,* din „ *arcane* ", care înseamnă misterios sau secret, și *„bacterie";* această clasificare s-a bazat pe analiza genetică. Timp de mulți ani, *A. haemolyticum* a fost singura bacterie din acest gen; ulterior, în 1997, noi cercetări asupra unor specii *de Actinomyces* au dus la reclasificarea *Actinomyces pyogenes* și *Actinomyces bernardiae* în două noi specii de *Arcanobacterium . Asocierea dintre* infecția cu *A. haemolyticum* și faringită a fost observată în mod repetat de-a lungul anilor, dar abia recent s-a stabilit o relație cauză-efect între microorganism și boală.

2. DEFINIŢIE

Această boală constă în inflamația membranei mucoase și a structurilor adiacente ale faringelui și amigdalelor, cauzată de infecția cu *A. haemolyticum* sau care corespunde clinic tabloului descris în mod tradițional; participarea *Streptococcus pyogenes* este exclusă prin cultură și test rapid pentru detectarea antigenului.

3. SINONIMIE

Genul *Arcanobacterium* aparține difteroizilor, al căror sinonim este bacteriile corineiforme sau bacteriile care prezintă o morfologie similară cu *Corynebacterium . Genurile Corynebacterium, Brevibacterium, Dermabacter, Microbacterium, Rothia, Turicella, Arthrobacter* și *Oerskovia* sunt, de asemenea, incluse printre difteroizi .

4. EPIDEMIOLOGIE

Simptome precum durerile în gât reprezintă aproximativ 1 până la 2% din consultațiile la medicii de familie, clinicile ambulatorii spitalicești și camerele de urgență din Statele Unite.

Faringita este una dintre cele mai frecvente infecții din copilărie, motiv pentru consultarea medicului; în fiecare an, în Statele Unite, sunt diagnosticate peste șapte milioane de cazuri de faringită și amigdalită acută.

Rapoartele sunt puține, dar prin combinarea datelor din cele mai ample studii publicate, se știe că *A. haemolyticum* a fost izolat din probe faringiene la 0,4 până la 0,5% din cei peste 7.500 de pacienți care s-au prezentat la un medic de familie cu dureri în gât. Cele mai frecvente manifestări clinice raportate au fost febra (80 până la 90%), congestia faringiană (80 până la 89%), exudatul (50 până la 69%), limfadenopatia cervicală (40 până la 67%) și erupția cutanată (23 până la 79%). Grupa de vârstă cu cea mai mare incidență este formată din adolescenți și adulți tineri cu vârsta cuprinsă între 15 și 25 de ani (de patru ori mai mare decât în populația generală, adică aproximativ 1,5 până la 2,5% din cazurile de faringită la această grupă de vârstă).

Frecvența relativă a *Arcanobacterium haemolyticum* ca agent cauzator al faringitei la copii pare a fi considerabil mai mică decât cea constatată la adolescenți și adulți tineri. La copiii din România au fost identificate cinci cazuri pozitive (0,007%) din

peste 7.000 de probe, în timp ce în Israel a existat un singur caz din peste 518 probe faringiene (0,19%). Acest lucru, coroborat cu natura în general benignă a bolii și sensibilitatea constantă la cele mai frecvent utilizate antimicrobiene pentru infecțiile respiratorii superioare, i-a determinat pe unii autori să recomande împotriva testării sistematice a agentului în probele faringiene, cel puțin la pacienții pediatrici (Coman G, 1996; Chen Y, 2005).

Oamenii par a fi gazdele principale ale *A. haemolyticum* , iar transmiterea acestuia de la persoană la persoană are loc prin secrețiile faringiene, fie direct, fie indirect prin intermediul fomitelor. Vârsta maximă de contractare a bolii este în timpul celei de-a doua decade de viață și nu a fost raportată nicio prevalență sezonieră.

5. ETIOLOGIE

Virusurile sunt cea mai frecventă cauză a faringitei în copilărie. În etiologia bacteriană, *streptococul* hemolitic de grup A - reprezintă 15 până la 30% din cazuri; alte bacterii sunt implicate mai puțin frecvent, cum ar fi *streptococul* hemolitic de grup C și G și *Corynebacterium diphtheriae; Arcanobacterium haemolyticum* este o cauză rară de faringită și amigdalită, în special la adolescenți.

Arcanobacteriile sunt bacili Gram-pozitivi care sunt în mod caracteristic catalază-negativi. Deoarece seamănă morfologic cu *Corynebacterium diphtheriae,* acestea au fost grupate ca bacterii corineiforme. Până în prezent, trei specii aparținând genului *Arcanobacterium* au fost considerate relevante din punct de vedere medical: *A. haemolyticum, A. pyogenes și* A. *bernardiae.*

6. PATOGENIE

A. haemolyticum poate exista ca organism comensal pe pielea și mucoasele tractului respirator superior la om. A fost considerat o cauză potențială a faringitei, amigdalitei, abceselor faringiene și periamigdaliene, infecțiilor odontogene și infecțiilor pielii și țesuturilor moi, de la celulită la ulcere cronice. De asemenea, a fost identificat ca agent etiologic în alte infecții respiratorii, inclusiv pneumonia; în altele, cum ar fi endocardita, osteomielita și septicemia la pacienții imunocompetenți; și în meningită la persoanele imunocompromise.

A. haemolyticum eliberează trei toxine: fosfolipaza D (FLD), o hemolizină și neuraminidază. FLD este o toxină dermonecrotică care, după inocularea intradermică *in vitro ,* provoacă necroză hemoragică locală; gena FLD are o omologie ridicată cu *Corynebacterium pseudotuberculosis,* care a fost implicată în virulența acesteia din urmă. *A. haemolyticum* poartă o genă similară cu cea care codifică toxina eritrogenică a *Streptococcus pyogenes* .

7. FIZIOPATOLOGIE

Toxina dermonecrotică poate juca un rol în dezvoltarea faringitei. Biopsiile cutanate au fost prelevate de la pacienți cu erupție cutanată și au evidențiat doar un infiltrat limfohistiocitar perivascular moderat, cu culturi negative; astfel de constatări sugerează că erupția cutanată poate fi mediată de toxine, similară cu erupția cutanată din infecțiile *cu streptococ de* grup A.

S-a constatat că *A. haemolyticum* persistă în formă intracelulară, ceea ce ar putea contribui la eșecul tratamentului cu penicilină observat la unii pacienți.

8. TABLOUL CLINIC

Faringita cauzată de *A. haemolyticum* poate semăna puternic cu faringita cauzată de *streptococul* hemolitic de grup A , cu dureri în gât, febră, mâncărime, răgușeală, tuse neproductivă, vărsături și chiar o erupție asemănătoare scarlatinei în până la 50% din cazuri. Faringita sau amigdalita pot fi prezente cu exudat, peteșii pe palat și glosită, precum și limfadenită cervicală. Ocazional, se poate dezvolta faringită membranoasă, imitând difteria sau mononucleoza virusului Epstein-Barr. Abcesul peritonsilar a fost raportat în mai multe ocazii. Erupția este de obicei asemănătoare scarlatinei și apare pe trunchi și gât la una până la cinci zile după debutul simptomelor faringiene, dar este cel mai pronunțată pe suprafețele extensoare ale brațelor și picioarelor. Paloarea periorală observată în scarlatina streptococică nu se observă de obicei în *infecțiile cu A. haemolyticum.* Erupția cutanată poate afecta pieptul și spatele , dar de obicei nu afectează palmele, tălpile și fața și rareori afectează abdomenul și fesele. Este frecvent pruriginoasă, de natură urticariană, fiind descris și eritemul multiform. Erupția cutanată poate dura mai mult de două zile. Cu toate acestea, *A. haemolyticum* poate fi asociat cu procese infecțioase grave. Spectrul clinic al bolii poate varia de la faringită ușoară sau moderată, sau afecțiuni mai severe, cum ar fi sinuzita acută, până la simptome asemănătoare difteriei și chiar septicemie. Asocieri cu faringită, piotorax și pneumonie necrozantă au fost, de asemenea, raportate la adolescenți și adulți tineri anterior sănătoși, precum și izolare recurentă la o tânără cu tuberculoză pulmonară și tuse persistentă de câteva săptămâni (Gaston, 1996; Notario, 2001; van der Eerden, 2006; Katkar, 2005; Subhash Chandra Parija, 2005).

9. COMPLICAȚII

Complicațiile acestei afecțiuni pot fi locale , cum ar fi abcesele faringiene și peritonsilare, unde **A. haemolyticum* este izolat ca unic agent patogen* în până la 50% din cazuri, sau ca o coinfecție cu **Streptococcus pyogenes** în celelalte 50%. Complicațiile sistemice pot include sepsis, abces cerebral, meningită, celulită orbitală, endocardită , osteomielită, infecții ale țesuturilor moi, empiem pleural, pneumonie cavitară și sinuzită. Acestea sunt observate în general la adulții cu o afecțiune medicală predispozantă.

10. DIAGNOSTIC

10.1 Laborator

În cultură, prezența *A. haemolyticum trebuie suspectată* atunci când se identifică colonii mici (mai puțin de 1 mm) cu creștere lentă (48 h), înconjurate de o zonă subțire de hemoliză incompletă de aproape 1 mm la 24 de ore, care crește la 3-5 mm la 48 de ore. Infiltrarea tipică a mediului de cultură de sub colonie relevă o pată neagră opacă în centru, care rămâne pe agar după îndepărtarea coloniei. Microscopic, se observă bacili Gram-pozitivi, catalază-negativi, neformatori de spori, iar testul CAMP invers (subțierea zonei hemolitice produsă de beta-lizina stafilococică) este pozitiv. Pe agar cu sânge de iepure, acesta se cultivă la 37 ° C, deși a fost recomandată și utilizarea specifică a agarului cu sânge uman, deoarece creșterea pe sânge de oaie sau de cal este minimă și, deoarece este inoculat în mod tradițional pe sânge de oaie, activitatea hemolitică se poate pierde; Alternativ, dacă se adaugă 5% dioxid de carbon, aceasta crește bine anaerob (Gaston DA, 1996). În cultură, se pot observa colonii netede sau rugoase, care diferă prin hemoliză și proprietăți biochimice. Coloniile netede predomină în rănile infectate și utilizează frecvent zaharoză și trehaloză, sunt β-hemolitice și nu conțin β-glucuronidază. Coloniile rugoase se găsesc în tractul respirator și nu utilizează zaharoză sau trehaloză, nu sunt β-hemolitice și sunt β-

glucuronidază pozitive (vezi Fig. 13-1, în insertul color).

A. haemolyticum seamănă cu *Actinomyces pyogenes (Corynebacterium pyogenes),* o cauză frecventă a mastitei bovine și o cauză rară a ulcerelor cutanate la copii. Aceste microorganisme pot fi diferențiate prin mai multe metode. *A. pyogenes* este capabil să hidrolizeze gelatina și să fermenteze xiloza. În plus, *A. haemolyticum* are un test CAMP invers pozitiv, în care inhibă β-hemoliza *Staphylococcus aureus,* în timp ce *A. pyogenes* prezintă o ușoară creștere a β-hemolizei. *A. haemolyticum* are o creștere slabă pe mediu teluritic și nu are catalază, ceea ce ajută la diferențierea sa de *Corynebacterium diphtheriae,* care provoacă, de asemenea, faringită.

A. haemolyticum este un bacil pleomorf, corineiform, Gram-pozitiv până la Gram-variabil, catalază-negativ; nu prezintă reducere a nitraților, produce pigment alb sau gri și este urează-negativ; nu are loc hidroliza gelatinei, este nemotil, iar hidroliza esculinei este absentă; utilizează carbohidrații glucoză, maltoză și zaharoză și este negativ pentru manitoză și xiloză; coexistă frecvent cu streptococul hemolitic de grup A în culturi. La aproape jumătate dintre pacienții la care este identificat *Arcanobacterium haemolyticum ,* se cultivă și *Streptococcus pyogenes* , care în aceleași studii a fost identificat ca unic agent etiologic la 15 până la 26% dintre pacienți (Carlson , 1994; Carlson, 1995; Dorobat, 1996).

În ceea ce privește sensibilitatea antimicrobiană, aproape toate tulpinile de *A. haemolyticum* sunt sensibile la eritromicină. Carlson și colab. au raportat izolarea unei tulpini dintr-un ulcer diabetic al piciorului, care a fost excepțional de rezistentă la macrolide, clindamicină, tetraciclină și ofloxacină. Waagner a raportat că din 100 de izolate faringiene, toate au fost inhibate de concentrații de penicilină G de 0,25 pg/ml sau mai puțin și de penicilina V la 1 pg/ml; cu toate acestea, s-a observat toleranță la penicilină. Într-un studiu, raportul dintre concentrația minimă bactericidă și concentrația minimă inhibitorie a variat de la 1:1 la 1:8. Pe lângă faptul că rămâne sensibil la penicilină și eritromicină, *A. haemolyticum* este, de asemenea, sensibil la alte antibiotice beta-lactamice, clindamicină, cloramfenicol, azitromicină, vancomicină, ciprofloxacină, tetracicline și rifampicină; majoritatea tulpinilor sunt rezistente la sulfonamide și trimetoprim-sulfametoxazol. *A. haemolyticum rezistent la vancomicină* a fost izolat din scaun în timpul unei epidemii de enterococi rezistenți la vancomicină și conținea gena CAMP găsită pentru prima dată în *Enterococcus faecium* (vezi Fig. 13-2, în insertul color).

Deși este agentul etiologic al diferitelor infecții la om, microorganismul trece adesea neobservat, probabil din cauza tendinței laboratoarelor de microbiologie de a raporta microorganismele difteroide din *genul Corynebacterium* sp. drept contaminanți ai florei normale, rezultând un diagnostic greșit sau întârziat.

11. DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

Alte cauze ale faringitei trebuie diferențiate, în special cea datorată *S. pyogenes,* care poate fi determinată cu certitudine doar prin cultură sau teste rapide.

Când este prezentă o erupție asemănătoare scarlatinei, care poate fi diferită de cea cauzată de *S. pyogenes* , trebuie remarcată absența paloarei periorale, precum și leziunile mai discrete în - infecția *cu A. haemolyticum* și care pot ajuta la stabilirea diagnosticului clinic.

O altă cauză frecventă a faringitei și erupțiilor cutanate la adolescenți și adulți tineri sunt infecțiile cu *Mycoplasma pneumoniae* și virusul Epstein-Barr , deși s-a raportat și prezentare concomitentă.

12. TRATAMENT

S-a raportat în mod constant că *A. haemolyticum* este sensibil la penicilină; cu toate acestea, toleranța sa și lipsa penetrării intracelulare pot duce uneori la eșecuri ale tratamentului. Prin urmare, studiile clinice sugerează macrolidele, cum ar fi eritromicina și azitromicina, ca tratament de elecție. Alte beta-lactamice, cum ar fi cefalexina, precum și clindamicina, doxiciclina, ciprofloxacina și vancomicina, sunt, de asemenea, considerate eficiente, deși rezistența la trimetoprim-sulfametoxazol este bine documentată.

Trebuie luată în considerare gestionarea simptomatică în legătură cu utilizarea analgezicelor, antipireticelor și antiinflamatoarelor, dacă este cazul, precum și menținerea unei hidratări adecvate .

13. PROGNOZĂ

Prognosticul este bun chiar și fără tratament; cu toate acestea, boala invazivă poate fi fatală, iar abcesul peritonsilar necesită intervenție chirurgicală la timp și terapie antimicrobiană adecvată.

14. CONCLUZII

Trebuie să avem în vedere *A. haemolyticum* ca etiologie a proceselor care se prezintă cu faringoamigdalită și un exantem care simulează erupția cutanată a scarlatinei, în principal la pacienții adolescenți și tineri adulți, în special la cei care prezintă formarea de plăci faringoamigdalitare și la care prezența *Streptococcus pyogenes este exclusă* prin cultură sau la efectuarea unui test rapid pentru detectarea antigenului în faringe, deoarece detectarea acestuia în laborator este dificilă deoarece culturile sunt efectuate sistematic pe agar cu sânge de oaie, care nu este mediul optim pentru izolare sau pentru a găsi caracteristicile coloniilor descrise mai sus.

LITERATURĂ

Mayor ML, Bisno AL. Faringită și epiglotită. *Infect Dis Clin N Am,* 2007;21:449-69.

Carlson P, Kontianinen S, Renkonen OV, Sivonen A, Visakorpi R. *Arcane - bacteremia haemolyticum* and streptococcal pharyngitis in army cons - crypts. *Scand J Infect Dis,* 1995;27(1):17-8.

Carlson P, Renkonen OV, Kontiainen S. *Arcanobacterium haemolyticum* și faringita streptococică. *Scand J Infect Dis,* 1994;26:283-7.

Chen Y, Colodner R, Chazan B, Raz R. Faringoamigdalita datorată *Arcanobac terium haemolyticum* în nordul Israelului. *Isr Med Assoc J,* 2005;7(4):241-2.

Coman G, Pânzaru C, Dahorea C. Izolarea *Arcanobacterium haemo lyticum* din exudatul faringian al copiilor. *Bacteriol Virusol Parazitol Epidemiol,* 1996;41(3-4):141-4.

Dorobăț O, Erșcoiu S, Burtea M. Faringită produsă de *Arcanobacterium haemolyticum. Bacteriol Virusol Parazitol Epidemiol,* 1996;41:135-40.

Feigin RD, Cherry JD, Demoler GJ, Kaplan SL. Manual de boli infecțioase pediatrice. Ediția a 5-a. Philadelphia: Saunders, 2004.

Gaston DA, Zurowski SM. Faringită și exantem cauzate *de Arcanobacterium haemolyticum . Trei rapoarte de caz și o analiză a literaturii de specialitate. Arch Dermatol,* 1996;132:61-4.

Gerber MA. Diagnosticul și tratamentul faringitei la copii. *Pediatr Clin N Am* , 2005;52:729-47.

Goyal R, Singh NP, Mathur M. Artrita septică cauzată de *Arcanobacterium hae*

molyticum. Indian J Medical Microbiol, 2005;23:63-5.

http://www.biomedcentral.com/1471-2334/5Z68

Katkar VJ, Shrikhande SN, Deshpande A, Tankhiwale NS. Infecție a tractului respirator cauzată de *Arcanobacterium haemolyticum:* raport de caz. *Indian J Pathol Microbiol,* 2005;48:217-8.

Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Secțiunea Principii și Practică a Bolilor Infecțioase . Ediția a 6-a. Elsevier, 2005.

Notario RD, Borda NG, Gambandé TM, D'Ottori N. Sinuzita *Arcanobacterium haemo lyticum . Rev Fac Cien Med Univ Nac Córdoba,* 2001;58:105-7.

Perry DM. Tratamentul pacientului imunocompetent care prezintă o infecție a căilor respiratorii superioare: faringită, sinuzită și bronșită. *Prim Care Clin Office Pract,* 2007;34:39-58.

Subhash Chandra Parija, Venkatesh Kaliaperumal, Saka Vinod Kumar, Sist- la Sujatha, Venkateshwara Babu, Balu V. *Arcanobacterium haemolyticum* asociat cu piotorax: raport de caz. *BMC Infectious Diseases* , 2005;5:68 doi:10.1186/1471-2334-5-68.

Van der Eerden MM, de Graaff CS, Boersma WG, Vlaspolder F. Faringita cu pneumonie necrozantă cauzată de *Arcanobacterium haemolyti cum. Ned Tijdschr Geneeskd,* 2006;150:1139-42.

CAPÍTULO 14

Sinuzită

Dra. Anna Graciela Yee Arellano / Dr. Víctor Manuel Pérez Robles

http://booksmedicos.org

Cuprins

- 1. Istorie
- 2. Definiţie
- 3. Sinonime
- 4. Etiologie
- 5. Anatomie patologică
- 6. Fiziopatologie
- 7. Factori factori predispozanți
- 8. Tablou clinic
- 9. Complicații
- 10. Diagnostic
- 11. Prognoză
- 12. Tratament
- 13. Prevenirea
- 14. Caz clinic
- 15. Concluzii
- Literatură

1. ISTORIE

Sinuzita purulentă și inflamația orbitală asociată au fost descrise de peste două secole. Nathaniel Highmore, un patolog englez din secolul al XVII-lea, a diferențiat sinuzita antrală de cea dentară. John Hunter a subliniat importanța drenajului chirurgical în sinuzita purulentă și a sugerat perforarea porțiunii dintre sinusul maxilar și nas. În prima jumătate a secolului al XX-lea, sinuzita a fost responsabilă pentru morbiditate și mortalitate ridicate, iar drenajul chirurgical a fost adesea benefic. De la apariția terapiei antimicrobiene, sinuzita a căpătat un profil medical mai puțin proeminent. Apariția de noi tehnici chirurgicale în chirurgia endoscopică a sinusurilor, utilizate acum la copii, împreună cu îmbunătățirea imagisticii pentru diagnostic și semnificația socială a infecțiilor tractului respirator superior din cauza pierderii semnificative a zilelor de muncă pentru părinții copiilor bolnavi, sunt câțiva dintre factorii care au crescut interesul pentru această afecțiune.

2. DEFINIŢIE

Sinuzita înseamnă literalmente inflamația sinusurilor, indiferent de etiologia acesteia (infecțioasă, alergică, chimică etc.); însă acest concept s-a schimbat după studiul realizat de Wald și colab. (1981), care au izolat bacterii în aspirate de sinus maxilar de la pacienți cu suspiciune clinică de sinuzită și radiografii sinusale anormale. Se estimează că 0,9% din infecțiile respiratorii superioare sunt complicate de sinuzită, deși această incidență ar putea ajunge la 5 până la 10%, deoarece definiția bolii este adesea imprecisă.

3. SINONIMIE

Următorii termeni sunt sinonimele cele mai cunoscute pentru „sinuzită”:

- Infecție sinusală.
- Sinuzită acută.
- Sinuzită subacută.
- Sinuzită cronică.

4. ETIOLOGIE

În circumstanțe normale, se presupune că sinusurile paranazale sunt sterile; cu toate acestea, acestea sunt în continuă legătură cu mucoasa nazofaringelui, retrofaringelui sau a ambelor, care sunt colonizate de floră bacteriană. Deși este rezonabil să presupunem că sinusurile paranazale sunt colonizate tranzitoriu și frecvent de bacterii de pe suprafețele învecinate, această floră este prezentă în densitate mică și este îndepărtată prin funcționarea normală a aparatului mucociliar. Prin urmare, standardul de aur pentru diagnosticul sinuzitei bacteriene este izolarea bacteriilor în densitate mare (>10 unități formatoare de colonii/ml) din cavitatea paranazală. Aceasta nu este o metodă de diagnostic fezabilă pentru medicul de familie și nu este recomandată pentru diagnosticul de rutină al infecțiilor sinusurilor paranazale; cu toate acestea, rezultatele aspirației directe au fost corelate cu

datele clinice și radiografice la pacienții cu simptome respiratorii acute. Bacteriologia cea mai reprezentativă în ambele tipuri de sinuzită (acută și cronică) este cea obținută prin puncție directă a sinusurilor, deoarece culturile obținute din nas, faringe sau nazofaringe nu reflectă deloc microbiologia din interiorul sinusurilor paranazale.

Marea majoritate a cazurilor de sinuzită bacteriană sunt precedate de rinosinuzită virală cauzată de rinovirus, virus sincițial respirator, parainfluență, gripă și adenovirus. Majoritatea acestor cazuri rămân sinuzite virale și se rezolvă spontan, dar 3 până la 10% se pot complica printr-o infecție bacteriană suprapusă.

Conform celor descrise în literatura internațională , în studiile privind lavajul sinusului maxilar, ca și în otita medie acută, microorganismele predominante sunt:

- *Streptococcus pneumoniae,* între 30 și 50%.
- *Haemophilus influenzae neclasificabil* , între 25 și 35%.
- *Moraxella catarrhalis,* între 8 și 19%.
- Anaerobe.

Aceste microorganisme constituie 90 până la 95% din - tulpinile izolate. Primele trei pot fi prezente în toate fazele bolii (acută, subacută sau cronică). *Staphylococcus aureus* este un agent care rareori participă la producerea sinuzitei acute, dar ocazional se poate comporta foarte agresiv, manifestându-se cu febră mare, edem facial, celulită orbitală și toxicitate extremă.

Staphylococcus aureus și *Streptococcus pyogenes* sunt citate mai puțin frecvent în literatura internațională , iar implicarea lor pare a fi mai semnificativă în sinuzita cronică decât în sinuzita acută. În cazurile cronice, sunt prezenți și agenți precum *Staphylococcus aureus* , bacterii anaerobe și ocazional enterobacterii. În sinuzita cronică , agenții predominanți sunt anaerobii, în principal *Bacteroides* sp *., Peptococcus* sp *. și Peptostreptococcus* sp., și mai rar microorganisme aerobe, cum ar fi *Staphylococcus aureus, Streptococcus viridans (grupul) și* speciile de *Haemophilus influenzae* . Alte microorganisme gram-negative, cum ar fi *Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae* și *Pseudomonas aeruginosa,* sunt găsite într-un procent mult mai mic decât de obicei, nedepășind 10%. La adolescenți, anaerobii sunt microorganismele cel mai frecvent implicate ca agenți cauzali.

Speciile de *Actinomyces* și *Nocardia* sp. pot infecta uneori sinusurile, de obicei unilateral.

Sinuzita de origine fungică este, în general, secundară - pierderii barierelor naturale de apărare la gazdele imunocompromise, deoarece atât sinusurile, cât și cavitatea nazală pot fi în mod normal colonizate de ciuperci precum *Alternia* sp *., Aspergillus* sp *., Aureobasidium pullulans, Cladosporidium* sp *., Geotrichum* sp. sau *Penicillium* sp . fără a provoca infecții. *Aspergillus* sp. este probabil ciuperca care provoacă cel mai frecvent infecții ale sinusurilor paranazale ; forma neinvazivă (micetom și aspergiloză alergică) se comportă de obicei insidios și tinde să devină cronică; cu toate acestea, prognosticul este în general bun în cazul tratamentului chirurgical. Spre deosebire de forma neinvazivă, aspergiloza invazivă trebuie luată în considerare la pacienții imunocompromiși care dezvoltă infecții sinusale, deoarece tabloul clinic progresează rapid, ducând la mucoperiostită, invazie vasculară și distrugere osoasă care poate pune viața în pericol. Diagnosticul se stabilește de obicei prin biopsie. Similar aspergilozei invazive, mucormicoza rinocerebrală se prezintă ca o infecție fulminantă care apare de obicei la pacienții malnutriți, diabeticii slab controlați și pacienții neutropenici. Infecția începe în nas, dar se poate răspândi ulterior prin sinusuri către sistemul nervos central. Tratamentul trebuie să fie agresiv și să includă debridare chirurgicală și administrare sistemică de amfotericină B.

Virusurile sunt izolate în până la 15% din aspiratele sinusurilor paranazale; cele mai frecvente includ virusul gripal, virusul parainfluenței și adenovirusul. Prin urmare, microbiologia sinuzitei la pacienții pediatrici trebuie evaluată în funcție de durata și evoluția clinică a infecției. Tabelul 14-1 descrie cei mai importanți agenți etiologici în funcție de tipul de sinuzită, iar Tabelul 14-2 prezintă frecvența acestora în funcție de vârsta pacientului și de tipul de sinuzită.

Cu toate acestea, nu este posibil să se identifice un agent potențial patogen la toți pacienții cu infecții sinusale acute sau cronice, iar un număr semnificativ de pacienți pot avea culturi sterile, cu cifre de până la 20 până la 35% din cazuri.

Prezentarea culturilor negative pentru bacterii poate fi explicată prin faptul că în etiologia sinuzitei a fost documentată și participarea adenovirusurilor, virusurilor gripale, parainfluenței și rinovirusurilor , care au fost identificate în 10% din cazuri, cu sau fără izolare bacteriană.

5. ANATOMIE PATOLOGICĂ

Sinusurile maxilar și etmoid se dezvoltă embriologic între a treia și a cincea lună de gestație și se pneumatizează la scurt timp după naștere. Sinusurile frontal și sfenoid se dezvoltă, de asemenea, embriologic în timpul gestației, dar rămân într-o stare primitivă timp de mai mulți ani, iar pneumatizarea lor completă nu se realizează decât la vârsta de șase până la opt ani.

Sinusurile sfenoidale devin pneumatizate corespunzător - până la vârsta de doi sau trei ani și sunt rareori afectate la copii, cu excepția cazurilor de pansinuzită. Apropierea lor de structuri vitale, cum ar fi artera carotidă, nervii cranieni, glanda pituitară, nervul optic și sinusul cavernos, face ca infecția să fie extrem de periculoasă, iar întârzierile în diagnostic și tratament pot duce la creșterea morbidității și mortalității. Înainte de vârsta de 10 ani

Tabelul 14-1. Microbiologia sinuzitei în funcție de timpul de evoluție și tipul de sinus paranazal

Bacterii	Maxilar acut (%)	Maxilar cronic (%)	Etmoidal acut (%)	Etmoidul cronic (%)	Frontală acută (%)	Frontală cronică (%)	Sfenoidal acut (%)	Sfenoidal cronic (%)
Aerobic								
S. aureus	4	14	15	24		15	56	14
S. pyogenes	2	8	8	6	3	--	6	--
S. pneumoniae	31 de ani	6	35 de ani	6	33 de ani	--	6	--
H. influenzae	21 de ani	5	27	6	40	15	12	14
M. catarrhalis	8	6	8	—	20	—	—	—
Enterobacterii	7	6	—	47	—	8	—	28 de ani
P. aeruginosa	2	3	--	6	--	8	6	14
Anaerobii								
Peptostreptococcus sp.	2	56	15	59	3	38 de ani	19	57
P. acnes	--	29	12	18 ani	3	8	12	29
Fusobacterium sp.	2	17 ani	4	47	3	31 de ani	6	54
Prevotella sp.	2	47	8	82	3	62	6	86
Porphyromonas sp.	--	--	--	--	--	--	--	--
B. fragilis	--	6	--	--	--	15	--	--

Până la vârsta de 10 ani, sinusurile maxilare sunt cele mai frecvent afectate , deși nu devin semnificative clinic până la vârsta de 18 până la 24 de luni. De la vârsta de 10 ani încolo...

Odată cu înaintarea în vârstă, sinusurile frontale capătă o importanță clinică mai mare , având în vedere că reprezintă un loc frecvent de infecție și pot fi focarul principal al complicațiilor

I Cuadro 14-2. Microbiología de la sinusitis según la edad del paciente y el tipo de sinusitis

Bacterias	Todas	Frecuencia			Edad (años)		
		Aguda	Subaguda	Crónica	< 5	6-12	>12
Aerobias							
H. influenzae	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++
S. pneumoniae	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++
M. catarrhalis	+++	+++	++	+	+++	+	+
S. aureus	++	+	+	++	++	++	++
S. pyogenes	++	++	++	++	+	++	+
S. 0-hemolítico y a-hemolítico	+		+	+			+
S. epidermidis	+		+	+		+	+
Alcaligenes sp	+			+			+
E. coli	+			+			+
K. pneumoniae	+			+			+
P. aeruginosa	+			+			+
Otros*	+			+			+
Anaerobias							
Peptococcus sp	++	+	+	++		+	++
Peptostreptococcus sp	++	+	+	++			++
Bacteroides sp	++	+	+	++			++
Veillonella	++	+	+	++			++
Otras**	+		+	+			+
Otras							
Mycoplasma pneumoniae	+	+					
Mixtas: aerobias y anaerobias	++	+	+	++			++
H. influenzae con otras	++	+	+	++		+	++
Otras***	+	+		+		+	+

* *Serratia* sp, difteroides, *Enterococcus* sp, *Neisseria* sp, *Haemophilus* sp, *Proteus* sp, *Acinetobacter* sp, *Citrobacter* sp, *Eikenella corrodens.* ** *Fusobacterium* sp, *Bifidobacterium, Propionibacterium.*

*** Rinovirus, adenovirus, *Aspergillus* sp, otros hongos.

intracraniene.

6. FIZIOPATOLOGIE

Fiziopatologia infecțiilor sinusale este similară cu cea a otitei medii. Urechea medie, trompa lui Eustachio și sinusurile paranazale sunt în mod normal sterile, dar zonele adiacente lor (nazofaringele) au propria floră microbiană. În condiții normale, funcția ciliilor, împreună cu fluxul de mucus prin deschiderile naturale, menține sinusurile libere de agenți patogeni. Sinusurile maxilar, etmoidal și frontal se drenează în meatul mijlociu; sinusurile sfenoidal și etmoidal posterior se drenează în meatul superior.

Mucusul sinusurilor și al cavității nazale conține imunoglobuline IgA, IgG și IgM, precum și lizozime care împiedică aderența bacteriilor și facilitează distrugerea acestora. Acest mucus conține și interferon, care inhibă replicarea virală. Cu toate acestea, în prezența secrețiilor purulente, nivelurile de IgA scad. Obstrucția *ostiumului sinusal* apare în sinuzita acută din cauza hiperemiei generalizate a mucoasei cu edem și creșterea producției de mucus.

Cele mai importante elemente care afectează funcționarea normală a sinusurilor paranazale sunt:

- Permeabilitatea orificiilor (*ostiumului*).
- Funcția aparatului ciliar.
- Calitatea secreției.

Toți factorii care alterează într-un fel sau altul buna funcționare a acestor elemente vor provoca sinuzită , a cărei evoluție naturală va avea loc în trei etape: inflamatorie, catarală congestivă și purulentă.

Este important să ne amintim că toate sinusurile paranazale comunică cu cavitatea nazală, astfel încât mucoasa sinusurilor paranazale se îmbină cu cea a cavității nazale și o aseamănă. Mai întâi, deschiderea sinusului se obstrucționează, interferând cu ventilația; oxigenul este absorbit, rezultând o presiune negativă. Această presiune negativă din interiorul sinusului, împreună cu disfuncția aparatului mucociliar, permite florei nazale contaminate să se infiltreze în cavitatea sinusală sterilă. Inocularea bacteriilor într-un sinus obstrucționat, umplut cu lichid, este începutul sinuzitei acute.

Epiteliul columnar de căptușeală are cili și un strat mucos la suprafața sa, care servesc la aglutinarea și eliminarea microorganismelor și a corpurilor străine. Acestea sunt transportate către *ostium prin mișcarea ciliară împotriva gravitației* și apoi sunt drenate. Edemul mucoasei și disfuncția ciliară în infecțiile virale provoacă ocluzia sinusurilor paranazale din cauza obstrucției inflamatorii a *ostiumului,* ceea ce duce la cavitatea nazală. Acest lucru are ca rezultat reabsorbția aerului din sinusuri și ulterioară infectarea bacteriană a secrețiilor.

Există mai multe procese care predispun la obstrucția ostiumului ; *cel* mai important factor care contribuie la patogeneza sinuzitei este infecția virală a tractului respirator superior, pe lângă alți factori care permit într-un fel sau altul dezvoltarea agentului cauzal; cel mai frecvent dintre aceștia este răcirea bruscă a corpului datorită efectelor sale adverse asupra mucoasei nazosinusale.

Wald și colab., într-un studiu prospectiv care a inclus numeroși copii sub trei ani, au demonstrat că există o incidență dublă a sinuzitei (definite ca simptome ale căilor respiratorii superioare care persistă mai mult de 15 zile) la copiii din creșe, comparativ cu copiii care nu frecventează creșele. Diferențele observate au fost atribuite expunerii crescute la infecții respiratorii virale. Studiile radiologice la copiii cu răceală comună arată de obicei anomalii ale sinusurilor maxilare, sugerând că infecția afectează aceste zone.

Virusurile promovează proliferarea bacteriană prin următoarele mecanisme: cresc aderența bacteriană , afectează funcția mucociliară și cresc fracția de IgE la gazdele sensibile.

Există mai multe cauze predispozante care duc la obstrucția ostiilor , disfuncție ciliară și alterarea caracteristicilor mucusului, printre care sunt descrise mai jos.

Obstrucție mecanică. Provoacă alterarea fluxului de aer și favorizează staza secrețiilor: stenoza și atrezia coanei, deviația de sept , polipi nazali , hipertrofia cornetelor nazale, cornetul bulos, cornetele străine, leziunile tumorale sau hipertrofia adenoidă.

Imunodeficiență. Sindromul Down, disglobulinemia, imunodeficiențele dobândite (hematologico-oncologice), imunosupresia indusă de medicamente, infecția cu HIV și transplanturile .

Alterări sistemice. Infecție a tractului respirator superior , inflamație alergică, fibroză chistică și motilitate ciliară afectată.

Boli congenitale. Sindromul cililor imobili, sindromul Kartagener, sindromul Hurler și anomalii craniofaciale.

Modificări locale. Traumatisme faciale, probleme la înotători (înot în oceane, lacuri sau piscine clorurate), rinită indusă de medicamente, uscăciunea mucoasei nazale în timpul iernii în climate reci, infecții dentare și schimbări bruște de presiune (scufundări sau în timpul coborârii din avion).

7. FACTORI PREDISPONZANȚI

Acești factori sunt împărțiți în locali și sistemici; constau în principal în afecțiuni care provoacă obstrucție *a ostiumului* , care pot fi clasificate ca fiind cele care provoacă inflamația mucoasei sau cele care provoacă obstrucție mecanică. Infecțiile virale ale tractului respirator superior și rinita alergică sunt principalii factori declanșatori; cauzele mecanice includ deviația septului nazal, polipii nazali, corpii străini, atrezia coanală și tumorile (Tabelul 14-3).

8. TABLOUL CLINIC

Cea mai frecventă manifestare este persistența simptomelor respiratorii. În contextul sinuzitei acute, simptomele persistă mai mult de 10 zile, dar mai puțin de 30 de zile, fără dovezi de ameliorare; prelungirea tabloului clinic mai mult de 30 de zile până la 120 de zile se referă la sinuzită subacută, iar în cazul perpetuării simptomelor mai mult de 120 de zile este cunoscută sub numele de sinuzită cronică.

I Cuadro 14-3. Factores predisponentes en la sinusitis

Inflamación de la mucosa	*Obstrucción mecánica*
Alteraciones sistémicas Infecciones virales de vía aérea superior Alergia Fibrosis quística Alteraciones inmunológicas Síndrome de cilio inmóvil	Adenoides hipertróficas Atresia de coanas Desviación del tabique nasal Pólipos nasales Tumores Cuerpo extraño
Alteraciones locales Infección dental Trauma facial Uso indiscriminado de descongestionantes Tabaquismo Natación en aguas contaminadas	

Cele mai frecvent recunoscute simptome ale sinuzitei la adulți și adolescenți sunt durerea facială, cefaleea și febra; la pacienții pediatrici, prezentarea simptomelor este mai puțin specifică. Prima afecțiune clinică care ar trebui să ridice suspiciunea de sinuzită sunt semnele și simptomele persistente ale unei răceli comune. Secrețiile nazale pot fi de orice tip (limpede, groasă, transparentă sau purulentă), iar o tuse seacă sau productivă este de obicei prezentă în timpul zilei și se agravează noaptea. Când tusea este singurul simptom rămas, aceasta este de obicei nespecifică și nu sugerează o infecție a sinusurilor. Halitoza este mai frecventă la preșcolari; atunci când este însoțită de simptome respiratorii (în absența faringitei exudative, a cariilor dentare sau a unui corp străin nazal), sugerează sinuzită. Durerea facială este rareori prezentă, cu excepția cazurilor de sinuzită sfenoidă sau la adolescenți și adulți.

Tabloul poate fi cel al unui copil cu o răceală care pare mai severă decât în mod normal, cu febră mare (mai mare de 39 ˚C) și secreții nazale abundente, purulentă. Durerea de cap poate fi resimțită în spatele sau deasupra ochilor și, deși mai puțin frecventă, apare la copiii cu vârsta peste cinci ani (Tabelul 14-4).

Examenul fizic al pacientului va releva secreții mucopurulente din nas sau din faringele posterior; mucoasa nazală va fi de obicei eritematoasă și ocazional palidă și edematoasă; gâtul poate prezenta hiperemie sau congestie moderată. Ganglionii limfatici cervicali nu sunt de obicei măriți sau sensibili. Este important de reținut că sinuzita poate coexista cu otita; examinarea membranelor timpanice poate evidenția otită medie acută sau otită medie cu revărsat, care apare mai frecvent în sinuzita cronică.

Poate exista edem periorbital, care poate fi localizat atât la pleoapa superioară, cât și la cea inferioară, cu debut gradual și mai evident dimineața, precum și durere la palparea sau percuția sinusurilor paranazale.

9. COMPLICAȚII

În această eră a noilor antibiotice, complicațiile asociate cu sinuzita au scăzut semnificativ; cu toate acestea, cele mai frecvente la copii se referă la locul afectat și sunt clasificate ca fiind legate de orbită, intracraniene și osteomielitice.

Complicații legate de orbită

- Celulită periorbitală (asociată cu sinuzită în 50 până la 85% din cazuri).
- Abces subperiostal.
- Celulita orbitală.
- Abces orbital.
- Leziuni ale nervului optic cauzate de alungire.

Complicații intracraniene

- Empiem epidural.
- Empiem subdural.
- Tromboza sinusului sagital sau cavernos.
- Meningită.
- Encefalită.
- Abces cerebral.

Complicații osteomielitice (4,8%)

- Osteomielita osului frontal *(tumora umflată a lui Pott).*
- Osteomielită maxilară (Fig. 14-1).

Cuadro 14-4. Manifestaciones clínicas de la sinusitis aguda

Síntomas persistentes Por más de 10 días sin mejoría (aislados o en conjunto) Descarga nasal Tos	Síntomas graves Fiebre elevada (> 39°C) Descarga nasal purulenta en conjunto por más de tres días

Fig. 14-1. Tomografie axială computerizată a sinusurilor paranazale. Sinuzită cronică și osteomielită, ocuparea compartimentelor etmoidale și a sinusului maxilar drept cu rarefiere osoasă în lamina cribriformă etmoidă și afectarea țesuturilor moi orbitale.

Alte complicații. Abcesele alveolare au fost observate la incisivii superiori ai copiilor cu sinuzită maxilară și etmoidă, cu izolarea bacteriilor anaerobe la toți pacienții.

10. DIAGNOSTIC

Diagnosticul sinuzitei bacteriene acute se bazează pe criterii clinice la copiii cu simptome ale tractului respirator superior persistente sau severe.

Transiluminarea este utilă în mâinile unui examinator experimentat, dar dificil de interpretat în mâinile neexperimentate . Pentru a efectua această procedură la nivelul sinusului maxilar, sursa de lumină este focalizată pe punctul median al marginii orbitale inferioare, iar transmiterea luminii prin palatul dur este evaluată în timp ce pacientul își ține gura deschisă. Potrivit lui Wald, transiluminarea este utilă la adolescenți și adulți; o transiluminare „redusă" sau „opac" este o evaluare extrem de subiectivă și depinde de numeroase erori de interpretare care au puțină legătură cu starea clinică. Această metodă nu este utilă la copiii sub 10 ani din cauza grosimii țesuturilor moi și a structurilor osoase.

În mod tradițional, radiografia a fost studiul imagistic preferat pentru determinarea prezenței sau absenței sinuzitei. Imaginile radiografice tipice includ: 1) Waters pentru sinusurile maxilare; 2) Caldwell pentru sinusurile etmoidale; și 3) Chamberlain-Towe pentru sinusurile frontale. Constatările radiografice cele mai sugestive pentru sinuzită sunt opacifierea completă a sinusurilor sau un nivel hidroaerogen, ceea ce este mai puțin frecvent (Fig. 14-2). Următoarea constatare cea mai sugestivă este pre-

Fig. 14-2. Radiografie. Proiecție anteroposterioară a craniului. Sinuzită acută, cu opacifierea sinusului maxilar stâng și îngroșarea mucoasei sinusului maxilar drept.

Prezența unui strat de grăsime al mucoasei sinusale > 5 mm la adulți și > 4 mm la copii indică o infecție sinusală, deoarece se corelează cu prezența puroiului în sinus sau cu o cultură semnificativ pozitivă (Fig. 14-3). O radiografie normală sugerează, dar nu dovedește, că un sinus este lipsit de infecție; la 88% dintre copiii sub șase ani cu simptome respiratorii persistente, radiografiile prezintă anomalii semnificative.

Mai multe studii au evaluat frecvența și incidența - anomaliilor sinusurilor paranazale utilizând tomografia computerizată (CT), iar aceste anomalii indică un proces inflamator, dar nu neapărat o infecție bacteriană. Complexul osteomeatal este sediul patologic la pacienții cu sinuzită acută recurentă sau sinuzită cronică, iar CT oferă cea mai bună imagistică.

Fig. 14-3. Radiografie. Proiecție Waters. Sinuzită acută, cu opacifierea sinusului maxilar drept și nivel hidroaeric în sinusul maxilar drept.

Imagine. Trebuie înțeles că tomografia computerizată nu este indicată pentru abordarea diagnostică a pacientului cu sinuzită acută necomplicată, ci mai degrabă acest studiu ar trebui rezervat pentru evaluarea pacientului cu: 1) sinuzită complicată (orbitală sau la nivelul sistemului nervos central), 2) sinuzită recurentă, 3) simptome persistente sau nerezolvabile sau 4) circumstanțe în care se ia în considerare chirurgia sinusurilor paranazale (Fig. 14-4). Unii autori au constatat că ultrasonografia este o metodă de diagnostic utilă în sinuzita acută, dar alții și-au exprimat respingerea acestei metode din cauza lipsei de sensibilitate și specificitate.

Puncția sinusală (puncția antrală) este singura metodă care oferă un diagnostic definitiv al sinuzitei, deoarece cultivarea aspiratului este esențială *pentru* identificarea organismului cauzator în sinuzita bacteriană. În plus, aspirația sinusului infectat poate ameliora semnificativ durerea la pacienții cu sinuzită acută prin reducerea presiunii interne, precum și prin îmbunătățirea oxigenării și a fluxului sanguin, restabilind astfel mecanismele de apărare compromise.

Fig. 14-4. Tomografie axială computerizată a sinusurilor paranazale. Sinuzită acută, ocuparea totală a sinusului maxilar stâng.

11. PROGNOZĂ

Se estimează că 40% din cazurile de sinuzită se rezolvă spontan în 10 zile, fără antibiotice. În general, chiar și în cazurile severe, prognosticul este excelent dacă diagnosticul este pus prompt și precis . Cu toate acestea, sinuzita este o boală potențial gravă din cauza complicațiilor descrise mai sus.

Un procent mare de copii se recuperează complet, în timp ce alții prezintă boli recurente sau persistente. Evoluția și prognosticul depind în mare măsură de factori precum diagnosticul rapid și precis, tratamentul oportun și adecvat, prezența complicațiilor și starea clinică de bază a pacientului.

12. TRATAMENT

Deși incidența speciilor bacteriene raportate începând cu anii 1940 și 1950 nu s-a modificat semnificativ (cu excepția apariției mai frecvente a streptococului beta-hemolitic), susceptibilitatea acestora la antibiotice a fost modificată prin creșterea rezistenței, ceea ce a dus la probleme semnificative în tratamentul medical (succes terapeutic).

Succesul în tratamentul sinuzitei acute și subacute va depinde de alegerea schemei antimicrobiene, de dozajul adecvat și de respectarea tratamentului pe durata indicată.

Deși intervenția chirurgicală poate fi necesară într-un număr minor de cazuri, piatra de temelie a tratamentului medical este prescrierea unui antibiotic specific agentului patogen izolat. Majoritatea cazurilor răspund adecvat la tratamentul empiric, dar dacă acesta eșuează, este important să se identifice organismul cauzator. Trebuie reținut că până la 40% din cazurile de sinuzită bacteriană necomplicată se pot vindeca spontan; cu toate acestea, se recomandă administrarea de antibiotice. Selectarea antibioticului inițial trebuie să se bazeze pe severitatea tabloului clinic, ținând cont de modelele de rezistență antimicrobiană.

dintre cei mai comuni agenți etiologici, precum și costul și aderența la administrarea regimului antimicrobian.

tulpinile *de H. influenzae* netipabile și 85% dintre *tulpinile de M. catarrhalis* produc beta-lactamaze și sunt rezistente la amoxicilină. Pe de altă parte, între 15% și 25% dintre tulpinile *de Streptococcus pneumoniae* sunt rezistente la penicilină, 10% până la 20% prezentând rezistență intermediară și 3% până la 5% rezistență completă. Echaniz și colab., în 1998, în Mexic, au raportat o rată de rezistență la penicilină de 48% pentru S. - pneumoniae .

În prezent, antibioticul de primă linie pentru tratarea sinuzitei bacteriene acute este amoxicilina, în doză de 45 până la 50 mg/kg/zi, administrată oral, dacă se suspectează prezența Streptococcus pneumoniae sensibil la penicilină . *Cu toate acestea* , dacă sunt prezenți factori de risc (utilizarea recentă de antibiotice, frecventarea creșei, infecții recurente etc.), *trebuie suspectată infecția cu S. pneumoniae cu rezistență intermediară,* iar doza de amoxicilină trebuie crescută la 80 până la 90 mg/kg/zi, administrată oral, împărțită în două sau trei doze (în funcție de formulare). Penicilina are o penetrare slabă în sinusurile paranazale și, prin urmare, nu este o terapie preferată.

La copiii cu boli moderate, amoxicilina , 50 mg/kg/zi la fiecare 6 ore, administrată oral, este un regim de primă linie; este adecvată pentru multe infecții cauzate de tulpini de *S. pneumoniae* și majoritatea infecțiilor cauzate de *H. influenzae* . Doar *S. aureus* și *M. catarrhalis* sunt tratate inadecvat cu acest regim, iar rezultatele culturilor și un răspuns terapeutic rapid vor indica necesitatea unei schimbări a tratamentului . Datorită incidenței ridicate a tulpinilor de *H. influenzae* și *M. catarrhalis producătoare de beta-lactamază* , în unele regiuni trebuie luată în considerare utilizarea amoxicilină-clavulanat sau amoxicilină-sulbactam (amoxicilină, 50 mg/kg/zi, PO), trimetoprim-sulfametoxazol (trimetoprim, 10 până la 20 mg/kg/zi la fiecare 12 ore, PO), dar cu o rezistență ridicată la *S. pneumoniae,* aproape de 60%, ceea ce ar implica un procent semnificativ de eșec terapeutic; sau o cefalosporină orală (cefaclor, cefuroximă, cefiximă, cefpodoximă, loracarbef) în cazurile de copii cu boală ușoară până la moderată.

La copiii în stare critică care necesită spitalizare, tratamentul

trebuie să vizeze *Staphylococcus aureus producător de beta-lactamază* și tulpinile de pneumococ extrem de rezistente, pe lângă acoperirea împotriva *Haemophilus influenzae* și *Mycobacterium catarrhalis rezistente la amoxicilină* . Prin urmare, se recomandă acoperirea cu vancomicină, 40 mg/kg/zi intravenos, divizată la fiecare 6 ore, și cefotaximă, 100 până la 200 mg/kg/zi intravenos, divizată la fiecare 6 ore, sau ceftriaxonă, 100 mg/kg/zi intravenos, la fiecare 12 ore; o a doua alternativă ar fi cefuroxima, 150 mg/kg/zi intravenos, la fiecare 8 ore. Acest regim de tratament trebuie ajustat în funcție de răspunsul clinic și de rezultatele culturilor prezentate. Doza și durata tratamentului antimicrobian sunt cruciale în cazurile de sinuzită.

Durata tratamentului trebuie să fie de cel puțin 10 zile pentru cazurile de sinuzită acută cu simptome ușoare și necomplicate, deși terapia a fost în mod tradițional prelungită cu minimum două săptămâni din cauza dificultății antibioticului de a ajunge la focarul infecțios. Există dovezi care sugerează că șapte zile sunt la fel de eficiente, dar lipsesc studii cu un design adecvat pentru a permite concluzii definitive. Monitorizarea rezolvării exudatului sinusal cu ultrasunete ar putea permite o reducere semnificativă a duratei tratamentului antimicrobian.

Ameliorarea obstrucției *ostiumului* sinusal și stabilirea unui drenaj adecvat sunt principiile de bază ale tratamentului. Irigarea nazală este un adjuvant util pentru ameliorarea simptomelor. Nebulizarea nazală subțiază secrețiile, dar este eficientă numai dacă se efectuează zilnic trei până la patru ședințe a câte 10-15 minute. Deși decongestionantele nazale sunt utile pentru ameliorarea obstrucției nazale, acestea nu trebuie utilizate, deoarece vasoconstricția pe care o produc împiedică accesul antibioticelor la focarul infecțios, care este deja dificil din cauza tortuozității anatomice a vascularizației din zonă. De asemenea, antihistaminicele trebuie evitate din cauza efectului lor de îngroșare asupra secrețiilor. Mucoliticele nu au demonstrat beneficii în tratamentul sinuzitei. Tratamentul chirurgical este utilizat excepțional în pediatrie, în cazuri rare de sinuzită cronică rezistentă la toate celelalte tratamente sau în situația rară a complicațiilor intracraniene.

13. PREVENȚIE

Printre provocările cu care se confruntă îmbunătățirea sănătății pacienților pediatrici, prevenirea și controlul infecțiilor respiratorii acute sunt de o importanță capitală, având în vedere disponibilitatea unor metode adecvate de prevenție. În contextul îngrijirii complete a copilului, se recomandă două strategii fundamentale:

1. Imunizarea împotriva *Haemophilus influenzae* tip B, *Streptococcus pneumoniae* și gripei.
2. Management standardizat al cazurilor de sinuzită, cu identificarea la timp a cazurilor acute, precum și a complicațiilor asociate.

Măsurile preventive ar trebui să vizeze eliminarea factorilor predispozanți, reducerea frecvenței și magnitudinii infecțiilor tractului respirator superior, asigurarea unui tratament adecvat al proceselor alergice la copiii atipici și asigurarea asistenței medicale precoce pentru secrețiile nazale persistente.

14. CAZ CLINIC

Un pacient în vârstă de cinci ani, cu antecedente de bronșită obstructivă recurentă, diagnosticat în urma testelor alergologice ca astm extrinsec, este adus la clinică. În prezent, urmează tratamentul obișnuit cu imunoterapie și budesonidă (400 mg/zi). Nu a prezentat exacerbări ale astmului în ultimele săptămâni, dar prezintă tuse persistentă diurnă. Consultația actuală este pentru infecții ale căilor respiratorii superioare, cu o tuse predominant nocturnă, rinoree mucopurulentă de 10 zile, scăderea poftei de mâncare și febră intermitentă de 38 °C. Examenul fizic relevă un faringe hiperemic cu scurgeri postnazale de mucus gros, iar otoscopia arată hiperemie și matitate a ambelor membrane timpanice. Câmpurile pulmonare sunt libere de exudat și respirație șuierătoare.

S-a efectuat o radiografie sinusală (imagine Waters), care a evidențiat opacifierea completă a sinusului maxilar drept cu o îngroșare a mucoasei de 5 mm în sinusul maxilar stâng.

15. CONCLUZII

În finalul acestui capitol despre una dintre cele mai frecvente patologii pediatrice, se pot analiza următoarele: sinuzita infantilă diferă de sinuzita adultului din punct de vedere microbiologic și clinic; poate apărea în etape foarte timpurii ale vieții, chiar și la sugari. Diagnosticul este dificil din cauza semnelor și simptomelor nespecifice, ceea ce impune excluderea sinusurilor infecțioase la orice copil cu obstrucție nazală prelungită, tuse persistentă, cefalee recurentă, halitoză în prezența simptomelor respiratorii, durere facială, edem periorbital bilateral predominant matinal și chiar febră persistentă. Determinarea cauzei este complicată; după cum se știe, cele mai frecvente microorganisme sunt aceleași ca cele din otita medie acută. Tratamentul antimicrobian trebuie administrat timp de cel puțin două-trei săptămâni; prognosticul este excelent, cu condiția unui diagnostic la timp și a unui tratament adecvat în toate cazurile.

BIBLIOGRAFIE

Cherry JD, Newman A. Sinuzită. En: Feigin RD, Cherry JD (eds): *Boli infecțioase pediatrice,* ediția a 4-a. Philadelphia: WB Saunders, 1998;183-192.

Daley CL, Sande M. Nasul curgător. Infecții ale sinusurilor paranazale. *Infect Dis Clin North Am,* 1988;2:131-147.

Doern GV. Rezistența printre agenții patogeni respiratori problematici în pediatrie. *Pediatr Infect Dis J,* 1995;14:420-423.

Fairbanks DFN. *Terapia antimicrobiană în chirurgia otorinolaringologică a capului și gâtului* . Ediția a 6-a. Alexandria (VA): Fundația Academiei Americane de Chirurgie Otorinolaringologică a Capului și Gâtului, 1991.

González SN. *Pacientul pediatric infectat.* Mexic: Prado, 2007;169-178.

Kennedy DW. Tratamentul de primă linie al sinuzitei: o problemă națională? Prezentare generală. *Otolaryngol Head NeckSurg,* 1990;103:847-854.

Levy Pinto S, Mandujano M, Mejía Pérez R, Cadena O. Sinuzita. În: Levy Pinto S, Mandujano M (eds): *Pediatric Otorhinolaryngology,* ed. a IV-a. Mexic: McGraw-Hill Interamericana, 1999;311-321.

Parson DS. Sinuzită pediatrică. *Clin Otorrin N Am,* 1996;1:1-22.

Sakura Y, Magima Y, Harada T. Transportul mucociliar nazal al sinuzitei cronice la copii. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg,* 1992;118:1234-1237.

Wald ER, Dashefky B, Byers C, *și alții.* Frecvența și severitatea infecțiilor în centrele de îngrijire de zi. *J Pediatr,* 1988;112:540-546.

Wald ER. Epidemiologia, fiziopatologia și etiologia sinuzitei. *Pediatr Infect Dis,* 1985;4:S51-S81.

Wald ER. Sinuzita la copii. *Pediatr Infect Dis,* 1988;7:S150-S153.

Wald ER. Sinuzită paranazală. En: Oski FA (ed): *Pediatría: principios y prácti ca.* Buenos Aires: Panamericana, 1993;927-932.

Wald ER, Chiponis D, Ledesma-Medina J. Eficacitatea comparativă a amoxicilinei și amoxicilină-clavulanat de potasiu în infecțiile acute ale sinusurilor paranazale la copii: Un studiu dublu-orb, controlat cu placebo. *Pediatrics* , 1986;77:795-800.

Wald ER, Guerra N, Byers C. Infecția tractului respirator superior la copiii mici : Durata și frecvența complicațiilor. *Pediatrics,* 1991;87:129-133.

CAPÍTULO 15

Otita medie acută și cronică

Dr. Alfredo Morayta Ramírez Corona

Conținut

- 1. Introducción
  - 1.1 Otitis media aguda (OMA)
  - 1.2 Otitis media crónica (OMC)
- 2. Patogénesis
- 3. Etiología
- 4. Cuadro clínico
- 5. Complicaciones
- 6. Diagnostic
- 7. Tratament
  - 7.1 Țevi de ventilație
  - 7.2 Mastoidectomie
  - 7.3 Urmare
- 8. Prevenirea și vaccinarea
- Literatură

1. INTRODUCERE

Otita medie acută (OMA) este o inflamație a urechii medii asociată cu acumularea de lichid în acest organ (revărsat) sau secreție prin membrana timpanică (otororee). Otita medie este definită ca prezența revărsatului urechii medii (RE) cu inflamația membranei timpanice (MT), însoțită de o serie de simptome precum febră, iritabilitate sau durere de ureche. Multe dintre aceste simptome sunt nespecifice și adesea rezultă dintr-o infecție virală a tractului respirator asociată cu o infecție a urechii. Prin urmare, prezența sau absența simptomelor nu este utilă în prezicerea revărsatului urechii medii cu inflamația membranei timpanice, ceea ce face ca evaluarea clinică să fie esențială pentru diagnostic. Otita medie este o problemă de sănătate publică care afectează unul din patru copii sub 10 ani, în special între trei luni și trei ani. Prevalența maximă a otitei medii acute este între șase și 18 luni. Sugarii și preșcolarii reprezintă populația cu cel mai mare risc de OMA. În Mexic, în ultimii cinci ani, otita medie acută a rămas printre primele șapte cauze de morbiditate la copiii sub cinci ani. Otita medie acută este cea mai răspândită infecție bacteriană și cel mai frecvent motiv pentru prescrierea de antibiotice la copii. Reprezintă 13% din consultațiile pediatrice și 31% din prescripțiile de antibiotice. Frecvența otitei medii acute scade după al doilea an de viață, iar aproximativ 65% dintre copiii de trei ani au avut deja un episod de otită medie acută, unul din trei având mai mult de trei episoade.

În funcție de durata sa, boala poate fi împărțită în: *a)* acută, când procesul durează nu mult de trei săptămâni; *b)* subacută, când infecția durează de la trei săptămâni la trei luni; și *c)* cronică, când boala durează mai mult de trei luni. La cel de-al IV-lea Simpozion privind Otita Medie, desfășurat în iulie 1987 la Bal Harbour, Florida, a fost propusă următoarea clasificare:

1. **Miringita:** când este o inflamație a stratului exterior al membranei timpanice care poate apărea singură sau asociată cu o inflamație a canalului auditiv extern.
2. **Otită medie supurativă acută:** când este o infecție acută a urechii cu exudat și de scurtă durată.
3. **Otită medie secretorie** (otită medie seroasă, otită medie cronică cu revărsat, otită medie mucoasă): atunci când lichidul este prezent în urechea medie în spatele unei membrane timpanice intacte, fără semne sau simptome acute. Acest termen poate include otite medii non-supurative sau pe cele care nu prezintă clinic semne de infecție.
4. **Otită medie supurativă cronică** (otită medie cronică): Aceasta apare atunci când există o secreție cronică din urechea medie printr-o perforație a membranei timpanice. În unele cazuri, poate exista o perforație fără

secreție, reprezentând un stadiu inactiv al infecției. De asemenea, este clasificată în mod obișnuit după cum urmează.

1.1 Otita medie acută (OMA)

Este înțeleasă ca inflamația acută a urechii medii (care durează mai puțin de trei săptămâni) și poate fi subdivizată în continuare în:

- OMA recurentă (ROM): trei episoade în șase luni sau patru până la șase episoade într-un an.
- Otita medie acută cu revărsat (OMA): Revărsatul este recunoscut ca o sechelă a OMA, dar se poate prezenta și ca o afecțiune subiacentă asociată cu inflamația subclinică sau prelungită a urechii medii. Poate fi roz, mucoidă sau purulentă; cu toate acestea, aceste caracteristici nu pot fi determinate prin inspecția vizuală a membranei timpanice (este necesară timpanocenteza), iar diagnosticul inițial se poate referi doar la prezența sau absența revărsatului. Când procesul durează mai mult de 12 săptămâni, este denumit revărsat cronic.

1.2 Otita medie cronică (COM)

Este o inflamație a urechii medii care durează mai mult de 12 săptămâni, asociată în general cu perforarea membranei timpanice.

- OMC activ: numit și supurativ, cu umiditate evidentă (otororee).
- OMC inactiv: conductă uscată și dovezi de perforare .

2. PATOGENEZĂ

Patogeneza otitei medii acute (OMA) implică interacțiunea dintre caracteristicile gazdei, factorii de virulență ai agenților patogeni bacterieni și virali și factorii de mediu. Aceste interacțiuni pot fi privite ca o cursă între agentul patogen și gazdă, în care diverși factori conferă avantaje uneia sau alteia. Agentul patogen are un avantaj semnificativ atunci când colonizarea nazofaringiană cu un agent patogen al otitei rezultă din aspirarea unui inocul mare care se infectează din trompa lui Eustache în urechea medie. Aspirația agenților patogeni în nazofaringe este promovată de obstrucția nazală, care crește presiunea pozitivă în spațiul faringian, și de disfuncția trompei lui Eustache, care produce presiune negativă în urechea medie. Achiziționarea de noi tulpini și colonizarea masivă cu *Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae* și *Mycoplasma catarrhalis* predispun la otită medie.

Teoria „ex vacuo" postulează că obstrucția trompei lui Eustachio duce la o presiune negativă în urechea medie și, dacă persistă, produce un transudat „steril" ca o consecință a absorbției constante de oxigen. Dacă obstrucția nu este completă, poate apărea contaminarea urechii medii cu secreții nazofaringiene din cauza refluxului și a aspirației generate de presiunea negativă crescută. În mod similar, contaminarea poate apărea prin insuflație în timpul plânsului, strănutului și la suflarea nasului sau la înghițire atunci când acesta este obstrucționat. Acest lucru contribuie la starea clinică în care revărsatul devine persistent.

Patogeneza otitei medii acute este multifactorială. Disfuncția trompei lui Eustachio, cea mai frecventă cauză la copii, și imaturitatea sistemului imunitar sunt factori cheie. Asocierea sa cu infecțiile tractului respirator superior - virale sau bacteriene - a fost demonstrată clar în 25 până la 40% din cazuri, atingând frecvența maximă în timpul sezoanelor ploioase sau al iernii. Alți factori asociați includ anomalii ale trompei timpanice; disfuncții ale sistemului mucociliar (fibroză chistică, sindromul cililor motili etc.); și prezența malformațiilor congenitale, cum ar fi palatoschizisul și sindromul Down. Alte afecțiuni care au fost, de asemenea, legate de otita medie includ obstrucțiile nazale mecanice datorate polipilor sau deviației septale severe, uvula bifidă, hipertrofia adenoidă, sinuzita, aglomerarea și hrănirea cu biberonul în poziție culcată, precum și apartenența la un statut socioeconomic scăzut. În condiții fiziologice normale, urechea medie este o cavitate sterilă. În timpul otitei medii acute, colonizarea acestei cavități de către germenii prezenți în nazofaringele copilului a fost demonstrată indirect.

Maturitatea sistemului imunitar joacă un rol important în patogeneza otitei medii acute. Într-adevăr, atunci când sugarii nu sunt protejați de anticorpii materni, frecvența infecțiilor este mai mare. Sistemul imunitar al urechii medii este unic datorită sintezei locale de imunoglobuline. Lichidul de revărsat în timpul otitei medii acute cauzate de *Streptococcus pneumoniae* sau *Haemophilus influenzae* la copii conține niveluri mai ridicate de imunoglobuline IgG, IgM și IgA decât cele găsite în sânge. În plus, nivelurile de IgA sunt deosebit de crescute în ureche. S-a demonstrat că rata de vindecare bacteriană este legată de nivelul anticorpilor specifici găsiți în lichidul urechii medii. Nivelurile serice de imunoglobuline IgG sau IgM sunt, de asemenea, crescute în timpul otitei medii acute la 25% dintre subiecți. Creșterea nivelurilor serice de anticorpi este dependentă de vârstă, apărând la doar 12% dintre copiii sub doi ani și la 48% dintre cei peste doi ani după otita medie cauzată de *Streptococcus pneumoniae.* Otita medie este mai frecventă în primii doi ani de viață, deoarece răspunsul imun împotriva polizaharidelor bacteriene nu este complet dezvoltat la această vârstă în comparație cu etapele ulterioare, iar trompa lui Eustachio este mai scurtă și mai orizontală, ceea ce o face nefuncțională, așa cum este la copiii mai mari. Unii copii prezintă otită medie recurentă sau persistentă și pot avea deficiențe selective pentru agenți patogeni specifici care cauzează sinuzită. Otita medie acută (OMA) este frecventă și de mare importanță în bolile care provoacă imunosupresie, cum ar fi sindromul Wiskott-Aldrich, leucemia și HIV. În HIV, otita medie recurentă (ROM) este unul dintre cele mai timpurii semne și apare la peste 50% dintre nou-născuții afectați. Este important de luat în considerare faptul că copiii au un răspuns anticorp local mai slab decât adulții; copiii predispuși la otită medie au niveluri scăzute de IgG2 și nu răspund eficient la antigenele pneumococice. Niveluri scăzute de citokine, cum ar fi IL-1, IL-6 și TNF, au fost găsite în otita medie multirezistentă la medicamente (MDR).

Infecțiile respiratorii virale predispun la infecții bacteriene în aproximativ 40% din cazuri. Virusurile sunt implicate în otita medie acută, cel mai frecvent fiind virusul sincițial respirator (VSR) și altele, cum ar fi adenovirusul, virusul paragripal , coronavirusul, virusul gripal și enterovirusul. Infecția virală promovează colonizarea bacteriană deoarece modulează răspunsul imun al gazdei, scade funcția neutrofilelor și favorizează presiuni scăzute în urechea medie. Acest lucru facilitează aspirarea secrețiilor infectate din nazofaringe și dezvoltarea ulterioară a otitei medii acute (OMA). Prin urmare, factorii care cresc frecvența infecțiilor virale, cum ar fi frecventarea copiilor în creșe, greutatea mică la naștere și lipsa

alăptării, îi predispun la OMA. Fumatul pasiv crește riscul de OMA datorită aderenței mai mari a agentului patogen la epiteliul respirator din urechea medie. Rinita alergică, care afectează până la 10 până la 25% din populație, este asociată cu mai multe boli, cum ar fi astmul, sinuzita, polipii nazali, infecțiile tractului respirator inferior și otita medie. Relația dintre alergiile alimentare și otita medie acută (OMA) nu este pe deplin înțeleasă. Unele studii sugerează că alergiile alimentare ar trebui luate în considerare la toți pacienții pediatrici cu otită medie recurentă; cu toate acestea, această asociere pare a fi rară. Un studiu a constatat o asociere cu anumite alimente, cum ar fi laptele, ouăle, fasolea, citricele și roșiile. Eliminarea acestor alimente din dietă a redus otita la pacienții studiați. Rinita și otita medie sunt probleme de sănătate care pot coexista la același pacient. Reacțiile alergice mediate de IgE sunt cauze frecvente ale rinitei alergice și sunt prezente ca factor etiologic în otita medie.

3. ETIOLOGIE

Deși virusurile urechii medii sunt dificil de cultivat, testarea reacției în lanț a polimerazei (PCR) a arătat că proporția copiilor cu otită medie care au virus detectabil în spațiul urechii medii cu infecții ale tractului respirator asociate cu virusul sincițial respirator (VSR) este de 74%, infecția paragripală 52%, infecția gripală 42% și infecțiile enterovirus 11%. Cu toate acestea, rămâne neclar dacă efuziunile purulente asociate cu otita medie acută (OMA) rezultă numai din infecția virală sau necesită coinfecție bacteriană cu bacterii patogene, care pot fi izolate din 80% din aspirațiile urechii medii la aproximativ două treimi dintre pacienți. Prevalența bacteriilor variază de la o țară la alta. Cele mai frecvente sunt *Streptococcus pneumoniae* (serotipurile 19, 23, 6, 14, 3 și 18) și *Haemophilus influenzae* (20 până la 50%), iar majoritatea sunt tulpini netipabile; *Moraxella catarrhalis* (10%) este mai puțin frecventă. Cu toate acestea, studii recente au sugerat o creștere a izolării *M. catarrhalis* de aproape 20%. - Izolarea concomitentă a două sau mai multe microorganisme apare în până la 10% din cazuri. Copiii cu tuburi intubate pot dezvolta infecții cu *S. aureus* , *P. aeruginosa* și *S. epidermidis. Atunci când Mycoplasma pneumoniae* și *Chlamydia pneumoniae* sunt izolate în otita medie acută (OMA), s-a observat că acestea sunt asociate cu infecții ale tractului respirator inferior. Implicarea streptococului de grup A și *a Staphylococcus aureus* a scăzut de la utilizarea antibioticelor.

4. TABLOUL CLINIC

Cursul clinic tipic al otitei medii implică un copil care suferă de o infecție a căilor respiratorii superioare timp de câteva zile și dezvoltă brusc dureri de ureche, acesta fiind semnul cel mai specific . Această durere este însoțită de febră la 30 până la 50% dintre pacienți, precum și de stare generală de rău și pierderea auzului (pierdere a auzului conductiv). Simptomele la sugari pot fi mai puțin localizate și includ iritabilitate, diaree, vărsături sau disconfort. Sugarii își manipulează adesea digital urechile pentru a ameliora senzația obstructivă deranjantă sau prezintă disconfort la înghițire. Alte semne și simptome mai puțin frecvente includ vertij, tinitus, nistagmus și, rareori, paralizie facială din cauza inflamației din osul temporal. Unii pacienți prezintă conjunctivită purulentă; aceștia au adesea o infecție *cu Haemophilus influenzae netipabilă* . Nou-născuții trebuie evaluați și monitorizați cu atenție pentru riscul de boli progresive, cum ar fi bacteriemia sau meningita. De asemenea, puteți observa apariția secreției - provenind din ureche, care relevă perforația timpanică spontană.

5. COMPLICAȚII

Complicațiile legate de sechelele otitei medii acute includ scăderea sau pierderea acuității auditive , supurația și perforarea membranei timpanice. Complicațiile locale includ perforația membranei timpanice, hipoacuzia conductivă sau mixtă și paralizia facială legată de traiectul nervului facial prin urechea medie. Sechelele locale includ otita medie recurentă sau persistentă, otita medie recurentă sau cronică cu revărsat și otita medie cronică supurativă. În ceea ce privește hipoacuzia, încă din stadiile inițiale există o hipoacuzie conductivă explicată prin prezența revărsatului și modificările fibrotice și degenerative care afectează urechea medie, în special membrana timpanica. Presiunea negativă predispune la atelectazie cu alterarea marcată a timpanometriei. Dacă infecția persistă, se poate detecta hipoacuzie mixtă, a cărei componentă neurosenzorială se datorează răspunsului inflamator împotriva produselor bacteriene care difuzează prin fereastra rotundă, ducând la labirintită seroasă secundară acută și provocând leziuni ale primei cusături a cohleei. La copiii cu antecedente de otită medie recurentă (ROM) și otită medie cronică (COM), pierderea auzului a fost demonstrată în intervalul 12.000–20.000 Hz, cu auz normal în intervalul convențional de vorbire, care coincide cu localizarea anatomică a leziunii. Spectrele bacteriologice sunt asociate cu diferite sechele; de exemplu, otita medie recurentă legată de *Haemophilus influenzae* . Otita medie cronică activă este inițial cauzată de un microorganism comun, dar când membrana timpanică se perforează , există o infecție suprapusă care include *Staphylococcus, Pseudomonas* și *Proteus* . Factorii care influențează diseminarea extraotică a infecției includ tipul și virulența microorganismului infectant, tratamentul antibiotic adecvat și prezența afecțiunilor sistemice cronice asociate. Complicațiile legate de răspândirea infecției includ meningita, tromboza sinusului cavernos, hidrocefalia și, mai rar, abcesele extradurale și empiemul subdural.

Meningita este cea mai frecventă complicație intracraniană a otitei medii acute și este atribuită diseminării hematogene. Rata sa globală de mortalitate este raportată a fi de 10%. Abcesul epidural apare atunci când există distrugere osoasă a osului temporal cu acumulare de material purulent sau empiem subdural; acestea sunt rare, dar devastatoare, cu rate de mortalitate raportate de până la 50%. Encefalita otogenă focală se prezintă cu edem cerebral sau cerebelos focal, astfel încât este necesar un diagnostic diferențial cu abcesul cerebral. Tratamentul include utilizarea antibioticelor și eradicarea chirurgicală a focarului otogen primar. Abcesul cerebral apare predominant ca o complicație a otitei cronice. A fost raportat și în otita subacută, în urma meningitei otogene, petrozitei sau tromboflebitei. Rata sa de mortalitate poate fi de până la 30%. Tromboza sinusală laterală apare atunci când infecția pătrunde în sinus. Clinic, se prezintă cu febră persistentă, frisoane și semne de hipertensiune intracraniană. Poate provoca focare septice la distanță. Diagnosticul se confirmă prin tomografie computerizată cu substanță de contrast sau imagistică prin rezonanță magnetică. Tratamentul este chirurgical.

6. DIAGNOSTIC

Diagnosticul otitei medii acute (OMA) trebuie să includă un istoric medical amănunțit și un examen fizic complet. Otoscopia

pneumatică este o metodă de diagnostic utilizată pentru a observa mobilitatea, transparența, culoarea, vascularizația și poziția membranei timpanice, precum și orice anomalii ale urechii medii. Otoscopia unei urechi infectate relevă exudat gălbui sau roșu pe membrană, bule și o mobilitate scăzută a membranei timpanice cu umflare, care obstrucționează vederea elementelor osiculare. Inițial, otita medie acută se prezintă cu o membrană timpanica roz și dilatarea vaselor ansei maleului. Într-o a doua etapă, membrana timpanica devine îngroșată și violetă, iar contururile osiculare - devin ascunse. Umflarea membranei relevă acumularea de lichid, dar acest lucru poate să nu fie evident la sugari. Otita medie perforată implică un timpan rupt și este însoțită de secreții purulentă din canalul auditiv extern (vezi Fig. 15-1, în insertul color). Testele de audiometrie determină gradul de afectare a auzului. Timpanometria și reflectometria acustică trebuie utilizate atunci când otoscopia pneumatică este inexactă din cauza examinării dificile sau a anomaliilor anatomice.

7. TRATAMENT

Tratamentul otitei medii este controversat din cauza întrebărilor privind eficacitatea și a preocupărilor legate de prevalența crescândă a rezistenței la medicamente la anumite microorganisme. O meta-analiză a 33 de studii clinice randomizate privind eficacitatea antibioticelor pentru tratamentul otitei medii acute a constatat că tratamentul cu antibiotice a crescut rata de rezoluție cu 13,7% (IÎ 95% 8,2-19,2%). Optzeci și unu la sută (IÎ 95% 69-94%) dintre pacienții care au primit placebo au devenit asimptomatici în decurs de șapte până la 14 zile. În studiile care evaluează eradicarea agenților patogeni pe baza timpanocentezei, eradicarea spontană are loc în decurs de patru până la șase zile la 20% dintre copiii cu *Streptococcus pneumoniae* și 50% cu *H. influenzae* , comparativ cu 96% pentru ambii agenți patogeni la pacienții tratați cu amoxicilină cu un inhibitor de beta-lactamază. În plus, a fost exprimată îngrijorare în cazul copiilor care nu pot răspunde spontan, parțial din cauza unui răspuns anticorp modificat la polizaharidele bacteriene și a diferențelor anatomice din trompa lui Eustachio. În cele trei studii publicate care au analizat copii cu vârsta sub doi ani, rata de vindecare cu placebo a variat de la 28% la 42%, comparativ cu ratele de vindecare cu antibiotice de 41% la 74% în trei până la șase zile. Timpanocenteza se efectuează pentru a aspira lichid din urechea medie prin membrana timpanică. Indicațiile pentru efectuarea unei timpanocenteze sau miringotomii sunt:

1. OMA la copiii sub șase săptămâni cu antecedente de spitalizare în terapie intensivă, deoarece agenții patogeni pot fi gram-negativi.
2. OMA la pacienții cu imunitate compromisă, deoarece microorganismul în cauză poate fi oportunist .
3. OMA care nu răspunde în ciuda a două până la patru - scheme diferite de tratament cu antibiotice.
4. Mastoidita acută sau labirintita supurativă.
5. Durere severă. Culturile nazofaringiene nu oferă informații utile pentru gestionarea cazurilor individuale.

Corelația dintre microorganisme și urechea medie și spațiile nazofaringiene este slabă. Culturile nazofaringiene sunt mai utile pentru studiile epidemiologice ale purtătorilor de tulpini bacteriene. Medicul trebuie să ia în considerare patru aspecte legate de antibiotice:

1. Sunt necesare antibioticele?
2. Dacă da, ce fel de antibiotice?
3. Ce doză?
4. Câte zile?

Deși majoritatea medicilor tratează în mod curent otita medie acută (OMA) cu antibiotice, este rezonabil să se individualizeze această decizie și să se caute preferința părinților la copiii cu vârsta peste doi ani. Această decizie ia în considerare riscurile potențiale de reacție alergică, colonizare ulterioară și apariția unor agenți patogeni rezistenți, în comparație cu beneficiul unui răspuns clinic mai rapid, în special la pacienții cu durere și febră. La copiii cu vârsta sub doi ani, tratamentul antibiotic al OMA este adecvat datorită sistemului lor imunitar imatur (în special împotriva antigenelor polizaharidice bacteriene), deoarece poate crește riscul de a dezvolta bacteriemie sau alte complicații. Părinții copiilor netratați care nu se ameliorează în 48 până la 72 de ore recomandă, în general, ca copiii lor să fie reevaluați și tratați cu antibiotice dacă OMA este încă prezentă. Atunci când se alege tratamentul antibiotic pentru copiii non-alergici din zonele cu rezistență pneumococică, medicamentul de elecție este amoxicilina în doze mici sau mari. Cu toate acestea, trebuie luată în considerare o doză de ceftriaxonă la fiecare 24 de ore dacă pacientul nu tolerează antibioticele orale sau prezintă vărsături.

La copiii care au primit doze adecvate de amoxicilină , la care afecțiunea persistă mai mult de 72 de ore sau la cei cu risc crescut de infecție cu bacterii slab sensibile la penicilină sau pneumococ cu rezistență intermediară la penicilină în ultimele 90 de zile sau febră peste 39 ° C, cum este cazul copiilor care frecventează creșe, trebuie luată în considerare administrarea de doze mari de amoxicilină, 80 până la 90 mg/kg/zi, împărțite în două doze, precum și administrarea inițială de amoxicilină plus un inhibitor de beta-lactamază, fie acid clavulanic, fie sulbactam.

Studiile au arătat că creșterea dozei de la 40 la 75 sau 90 mg/kg/zi atinge niveluri minime adecvate pentru a inhiba creșterea bacteriană în 90% din cazurile de otită medie pneumococică. Dozele mari de amoxicilină pot ajuta la întârzierea treptată a rezistenței bacteriene. Datorită recunoașterii noilor date farmacodinamice, în iunie 1999, guvernul federal a dublat pragurile utilizate pentru a defini rezistența la amoxicilină la o concentrație minimă inhibitorie (CMI) de 8 pg/ml sau mai mare, deoarece otita medie acută nu este o afecțiune care pune viața în pericol și nu este necesară o rată de vindecare de 100% pentru antibioticul de primă linie. Dozele mari de amoxicilină pot eradica de obicei agenții patogeni invazivi, cum ar fi *Streptococcus pneumoniae,* iar dacă nu există nicio ameliorare, se poate utiliza un antibiotic de a doua linie pentru a acoperi *Mycoplasma catarrhalis* și Haemophilus influenzae producătoare de beta-lactamază. Durata adecvată a tratamentului cu amoxicilină este controversată, dar se pare că este de 10 zile la copiii sub doi ani și de cinci până la șapte zile la copiii peste doi ani. Cu toate acestea, factorul cel mai influent în tratament este îngrijirea copilului, mai degrabă decât vârsta. Utilizarea unui regim scurt reduce rezistența pneumococică și starea de purtător după tratament, ceea ce este important deoarece flora nazofaringiană determină agentul patogen al următoarei otite medii acute (OMA). Dacă pacientul este alergic la penicilină sau amoxicilină, tratamentul cu claritromicină, azitromicină, trimetoprim-sulfametoxazol sau eritromicină-sulfisoxazol pot fi opțiuni, în special atunci când există un istoric de reacție de hipersensibilitate severă de tip I (urticarie severă, detresă

respiratorie sau anafilaxie). Când istoricul alergic este ușor, se poate administra cefuroximă, cefdinir sau cefpodoximă, deoarece sunt eficiente împotriva pneumococului și beta-lactamazelor. Antihistaminicele, cu sau fără decongestionante, nu sunt benefice în tratamentul otitei medii acute (OMA). Copiii cu durere asociată cu OMA pot găsi ameliorare cu acetaminofen, ibuprofen sau terapie topică cu Auralgan. În studiile clinice randomizate controlate, picăturile auriculare Auralgan s-au dovedit superioare uleiului de măsline pentru controlul durerii. Când durerea este severă, timpanocenteza oferă o ameliorare rapidă.

7.1 Țevi de ventilație

Acestea reprezintă o opțiune pentru tratamentul otitei medii recurente sau cronice , în asociere cu chimioprofilaxia. Sunt obligatorii atunci când revărsatul auricular este bilateral și persistă mai mult de patru luni, în special la pacienții cu vârsta sub trei ani.

7.2 Mastoidectomie

Este indicată atunci când: *a*) otororeea persistă în ciuda - tratamentului antibiotic specific timp de mai mult de două luni și în cazul utilizării intravenoase; *b)* este prezentă mastoidita coalescentă și *c*) există mastoidită cronică.

7.3 Urmare

Momentul optim pentru monitorizare depinde de răspunsul copilului la tratament. Este important să se vadă dacă simptomele continuă cu mai mult de 48 de ore înainte de vizita programată. Perioada de monitorizare pentru copiii asimptomatici, cu risc crescut, ar trebui să fie de trei săptămâni și de șase până la opt săptămâni pentru toți ceilalți. Factorii de risc care au fost definiți pentru infecțiile care nu răspund la tratament includ vârsta sub 18 luni, antecedentele de otită medie cronică la copil sau la o soră sau la un frate și antecedentele de tratament cu antibiotice în luna precedentă. Părinții unui copil cu vârsta peste 15 luni știu de obicei când infecția s-a remis.

8. PREVENȚIE ȘI VACCINARE

Prevenirea începe prin îmbunătățirea conștientizării publicului cu privire la această boală, eliminând astfel consumul de tutun acasă, promovând alăptarea și evitând hrănirea cu biberonul atunci când sugarul este culcat. De asemenea, este important ca publicul să știe că un copil poate avea o efuziune la nivelul auricular și poate fi asimptomatic. Odată ce se constată că un pacient are o tendință de recurență, rinosinuzita trebuie tratată, iar urechea trebuie evaluată temeinic, inclusiv prin pneumatoscopie. Odată cu apariția vaccinului pneumococic septavalent, s-a observat un efect benefic asupra proporției de izolate rezistente *de S. pneumoniae* datorită reducerii stărilor de purtător și a serotipurilor legate de vaccin. În Mexic, vaccinul pneumococic conjugat a fost aprobat în octombrie 2000 și a devenit disponibil în mai 2001. Cele șapte tulpini de serotip incluse în vaccin sunt: 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F și 23F. Vaccinul a demonstrat eficacitate clinică în următoarele:

- Reduce cazurile de otită medie acută cauzate de serotipurile conținute în vaccin.
- Reduce semnificativ starea purtătorului.
- Vaccinul pneumococic conjugat se administrează intramuscular în doză de 0,5 ml la vârsta de 2, 4, 6 și 18 luni.
- Dacă pacientul începe vaccinarea la opt luni, vaccinul va fi administrat la 8, 12 și 18 luni.
- Dacă începem administrarea vaccinului la 12 luni, se vor administra două doze.
- După vârsta de 18 luni și până la vârsta de cinci ani, se administrează o singură doză de vaccin.

Administrarea vaccinului antigripal s-a dovedit a fi eficientă în reducerea otitei medii asociate gripei la copii; unele studii arată că vaccinul antigripal trivalent inactivat scade incidența otitei medii asociate gripei la copii cu aproximativ 30%.

LITERATURĂ

Aniansson G, Alm B, Andersson B, Hakansson A, Larsson P, Nylen O, *și alții.* Un studiu de cohortă prospectiv privind alăptarea și otita medie la sugarii hrăniți cu porcine. *Pediatr Infect Dis J,* 1994;13:183-188.

Anuarele de morbiditate ale Direcției Generale de Epidemiologie 1999-2003.

Appelman CLM, Claessen JQPJ, Touw-Otten FWMM *și colab.* Co-amoxiclav în otita medie acută recurentă: studiu controlat cu placebo. *BMJ,* 1991;303:1450-1452.

Arroyave CM. Otită medie recurentă cu revărsat și alergii alimentare la pacienții pediatrici. *Rev Alerg Mex,* 2001;48(5):141-144.

Berman S. Concepte actuale despre otita medie la copii. *NEJM,* 1995;332:1560-1565.

Berman S, Roark R. Factori care influențează prognosticul la copiii tratați cu antibiotice pentru otită medie acută. *Ped Infect Dis J,* 1993;12:20-24.

Bernstein JM, Sagahtaheri-Altaie S, Dryja DM, Wactawski-Wende J. Bacte rial interference in nasopharyngeal bacterial flora of otitis-prone and non-otitis-prone children. *Acta Otorrhinolaryng Belg* , 1994;48:1-9.

Bluestone CD, Klein JO. *Otita medie la sugari și copii.* Philadelphia: WB Saunders Co. 1988;2.

Bousquet J, van Cauwenberge P, Khaltaev N. Rinita alergică și impactul ei - asupra astmului. *J Allergy Clin Immunol,* 2001;108:5147-5334.

Carlin SA, Marchant CD, Shurin PA, Johnson CE, Super DM, Rehmus JM. Factorii gazdă și răspunsul terapeutic precoce în otita medie acută. *J Pediatr* , 1991;118:178.

Cohen R, Levy C, Boucherat M, Langue J, de La Rocque, F. Un studiu multicentric, randomizat, dublu-orb, care a evaluat durata de 5 versus 10 zile de terapie cu antibiotice pentru otita medie acută la copiii mici. *J Pediatr,* 1998;133:634-639.

Dagan R, Hoberman A, Johnson C, *și alții.* Eficacitatea bacteriologică și clinică a dozelor mari de amoxicilină/clavulanat la copiii cu otită medie acută . *Pediatr Infect Dis J,* 2001;20:829-837.

Damoiseax RAMJ, van Balen FAM, Hoes AW *și alții. Studiu* clinic randomizat, dublu-orb, efectuat în asistența medicală primară, privind amoxicilina versus placebo pentru otita medie acută la copii cu vârsta sub 2 ani. *BMJ,* 2000;320:350-354.

Dowell SF, Butler JC, Giebink SG *și alții . Otita medie acută: management și supraveghere într-o eră a rezistenței pneumococice: un raport al grupului de lucru terapeutic pentru Streptococcus pneumoniae* rezistent la medicamente . *Pediatr Infect Dis J,* 1999;18:1-9.

Duncan B, Ey J, Holberg C, Wright AL, Martinez FD, Taussig LM. Alăptarea exclusivă la sân timp de cel puțin 4 luni protejează împotriva otitei medii. *Pediatrics ,* 1993;91:867-872.

Englehard D, Strauss N, Jorczak-Sarni L, *et al.* Studiu randomizat al myrin - gotomy, amoxicilină/clavulanat sau ambele pentru otita medie acută. *Lan cet,* 1989;2:141-143.

Ey JL, Holberg CJ, Aldous MB, Wright AL, Martinez FD, Taussig LM. Group Health Medical Associates: Expunerea pasivă la fumul de fum și otita medie în primul an de viață. *Pediatrics,* 1995;95:670-677.

Faden H, Harabuchi Y, Hong JJ. Pediatrie Tonawanda/Williamsville: Epidemiologia Moraxella *catarrhalis* la copii în primii 2 ani de viață: Relația cu otita medie. *J Infect Dis,* 1994;169:1312-1317.

Fireman P. Otitis media y disfunción de la trompa de Eustaquio: relación con la rinitis alérgica. *J Allergy Clin Inmunol,* 1997;99(2).

Hathaway TJ, Katz HP, Dershewitz RA, Marx TJ. Otita medie acută: Cine are nevoie de monitorizare post-tratament? *Pediatr,* 1994;94(2):143-147.

Heikkinen T, Ruuskanen O. Semne și simptome care predică otita medie acută. *Arch Pediatr AdolescMed,* 1995;149:26-29.

Hendrickse WA, Kusmiesz H, Shelton S, Nelson JD. Cinci vs. zece zile de - tratament pentru otita medie acută. *Pediatr Infect Dis J,* 1988;7:14-23.

Hoberman A, Paradise JL, Burch DJ *și alții.* Eficacitate echivalentă și incidență redusă a diareei în urma unei noi formulări de amoxicilină/clavulanat de potasiu (Augmentin®) pentru tratamentul otitei medii acute la copii. *Pediatr Infect Dis J,* 1997;16:463-470.

Hoberman A, Paradise JL, Reynolds E, Urkin J. Eficacitatea auralgonului pentru durerea de urechi la copiii cu otită medie acută. (Rezumat) *Pediatr Res,* 1995;37(4):817,139A.

Mandel EM, Casselbrant ML, Rockette HE, Bluestone CD, Kurs-Lasky M. Eficacitatea tratamentului antimicrobian de 20 de zile față de 10 zile pentru otita medie acută. *Pediatrics* , 1995;96:5-13.

Mason S. Otită medie acută. *Pediatrics in review,* 1996;17(6):191-196.

Niemela M, *și alții.* Lipsa simptomatologiei specifice la copiii cu otită medie acută. *Pediatr Infect Dis J,* 1994;13:765-768.

Owen MJ, Baldwin CD, Swank PR, Pannu AK, Johnson DL, Howie VM. Relația dintre practicile de hrănire a sugarilor, expunerea la fumul de țigară și îngrijirea copiilor în grup cu debutul și durata otitei medii cu efuziune în primii doi ani de viață. *J Pediatr,* 1993;123:702-711.

Richardson-López VC, Borgaro-Payró R, Jaramillo-Bernal L, Fragoso-Cué Ilar E, Newton-Sánchez OA. Otita medie aguda în pediatrie. *Salud Pública de México* 1998;40(5)

Rosenfeld RM, Vertrees JE, Carr J, Cipolle RJ, Uden DL, Giebink GS, Canafax DM. Eficacitatea clinică a medicamentelor antimicrobiene pentru otita medie acută: meta -analiză a 5400 de copii din 33 de studii randomizate. *J Pediatr,* 1994;124:355-367.

Sandoval Ortiz GP, Villamizar JT, Orejarena Serrano S. Otita medie acută: o provocare diagnostică și terapeutică. http://encolombia.com/otorrino_ vol27-2-99otitis.htm.

Schrag SJ, Phil D, Pena C *și alții.* Efectul terapiei scurte cu amoxicilină în doze mari asupra purtătorului rezistent de pneumococ: un studiu randomizat. *JAMA* , 2001;286:49-56.

CAPÍTULO 16

Otită externă

Dr. Ma. Linda Villagómez Rodríguez

Conținut

- 1. Definición
- 2. Embriología
- 3. Anatomía
- 4. Fisiología
- 5. Patología
  - 5.1 Miringitis bulosa
  - 5.2 Otitis externa maligna
  - 5.3 Furunculoză
  - 5.4 Urechea înotătorului
  - 5.5 Herpes zoster otic
  - 5.6 otită nespecifică
  - 5.7 Leziuni traumatice
- 6. Caz clinic
- Literatură

1. DEFINIŢIE

Otita externă constă în inflamația auriculei , canalul auditiv extern, fie din cauza unui traumatism, fie din cauza unor agenți infecțioși.

2. EMBRIOLOGIE

Urechea externă începe să se formeze în timpul celei de-a opta săptămâni de gestație , când ectodermul de suprafață se îngroașă la capătul superior al primului șanț faringian. Căptușeala epitelial solidă continuă să crească în urechea medie. Simultan, cornetul *(cavumul)* se adâncește pentru a forma treimea externă a canalului auditiv. Până în săptămâna a douăzeci și una de gestație, această căptușeală începe să se reabsoarbă și să se golească pentru a forma un canal.

Stratul cel mai interior al ectodermului devine stratul cel mai exterior al membranei timpanice.

Formarea canalului auditiv este finalizată până în săptămâna a douăzeci și opta. La naștere, canalul auditiv extern nu este osificat, iar osificarea este completă în jurul vârstei de trei ani, atingând dimensiunea adultă până la vârsta de nouă ani. În pavilionul urechii, osificarea are loc în timpul celei de-a șasea săptămâni de gestație, odată cu condensarea mezodermului primului și celui de-al doilea arc osicular, dând naștere la șase movile (movile ale lui His). Primele trei movile sunt derivate din primul arc, iar ultimele trei din al doilea arc.

Primul arc:

- prima movilă ---- » bea
- a doua movilă ---- » rădăcina helixului
- a treia movilă ---- » elice

Al doilea arc:

- a patra movilă ---- » antihelix
- a cincea movilă ---- » antitraheală
- a șasea movilă ---- » lobul și partea inferioară a elicei

3. ANATOMIE

- Urechea internă la nou-născut este cronologic anterioară urechii medii și externe, fiind alcătuită din cohlee, care constituie aparatul auditiv, canalele semicirculare, sacul și utricul, care formează aparatul vestibular; acestea sunt în contact cu urechea medie prin lanțul osicular, comunică cu nazofaringele prin trompa lui Eustachio și sunt în contact prin membrana timpanică.
- Trompa lui Eustachio este mai scurtă, mai orizontală și proporțional mai mare în diametru la nou-născut decât la adult.
- Urechea externă este alcătuită din pavilionul auricular și canalul auditiv extern.
  - Auricula este alcătuită din cartilaj și piele, în raport posterior cu arcul zigomatic și anterior cu procesul mastoid.
  - Suprafața exterioară este formată din helix, antihelix, tragus, antitragus, lob și concha. Suprafața interioară este orientată spre spate și spre interior, iar reliefurile

și depresiunile suprafeței exterioare sunt reproduse invers.
- Este alcătuit din următorii mușchi: auricular superior , auricular anterior, cvadrilateral, aponevroza epicraniană - spina helix, procesul mastoid - panticulul, helixul mare, helixul mic, tragus, antitragus, transvers și oblic.
- Este inervat de ramuri ale plexului facial, auriculotemporal și cervical superficial.
- Este irigat de:
  - Arterele timpanice și maxilare interne.
  - Venele jugulare externe și maxilare interne.
  - Ganglionii limfatici parotizi, retroauriculari, infraauriculari și cervicali profunzi superiori.
- Topografic, se consideră că are patru pereți și două extremități.
- Este legat de:
  - Glanda parotidă, anterioară porțiunii cartilaginoase .
  - Articulația temporomandibulară, anterioară porțiunii osoase.
  - Golful jugular, spre flux.
  - Aticul, în regiunea cea mai adâncă și mai posterio-superioară.
- Canalul auditiv extern și suprafața exterioară a timpanului sunt acoperite de epiteliu scuamos care se sprijină pe un strat subțire fibros subcutanat, care la rândul său se sprijină pe os sau cartilaj.
- Pielea canalului auditiv este foarte subțire pe suprafața exterioară a timpanului și pe porțiunea osoasă a canalului. În porțiunea cartilaginoasă, pielea se îngroașă și conține numeroase glande cerumen, glande sebacee și foliculi de păr. Glandele cerumen sunt glande sudoripare modificate. Foliculii de păr produc fire de păr scurte, rigide și rotunde.

4. FIZIOLOGIE

Fiziologic, urechea externă captează și direcționează sunetul, provocând vibrația timpanului, crescând sensibilitatea auditivă și localizând sursa sunetului. Pliurile de pe pavilionul urechii ajută la extragerea informațiilor despre caracteristicile de transmisie. Datorită poziției sale, urechea protejează timpanul și funcționează ca rezonator doar între 1.000 și 3.500 Hz. Frecvența sa de rezonanță este apropiată de 2.700 Hz și variază în funcție de canalul auditiv, deoarece acționează ca o cameră de rezonanță pentru intervalul de frecvență de la 2.000 la 5.500 Hz.

De asemenea, se știe că auzul se menține chiar și în cazul unui canal auditiv filiform și este alterat doar atunci când ocluzia este totală.

O altă funcție a canalului auditiv extern este de a produce cerumen, care acționează ca lubrifiant și protector. Sunetul se propagă prin aer cu compresii și decompresii, în mișcări longitudinale de undă, cu o viteză de 344 m/s în aer și 1493 m/s în apă. Impedanța este rezistența la mediul de propagare; în sistemul de transmisie, unda sonoră are trei factori de depășit:

- masa
- rigiditate
- frecarea sau fricțiunea sistemului timpano-oxicular

Ceara din urechi are proprietăți antifungice, bacteriostatice și repelente de insecte. Este compusă din lipide, proteine , aminoacizi liberi și ioni minerali; conține, de asemenea, lizozime și imunoglobuline.

5. PATOLOGIE

5.1 Miringita buloasă

Este cauzată de un virus; este de obicei asociată cu infecții ale tractului respirator superior, adesea cu gripă. Nu s-a dovedit că infecția izolată este cauzată de *Mycoplasma pneumoniae.*

La copii, microorganismele care produc otita medie acută - sunt aceleași cu cele întâlnite în cazurile de miringită buloasă.

Au existat raportări de incidențe ridicate ale pierderii auzului neurosenzorial la pacienții cu această afecțiune.

Veziculele seroase sau hemoragice care se formează pe - timpan și pe peretele adiacent canalului auditiv pot provoca dureri intense cu pierderea auzului, dar fără febră. Tratamentul este paliativ, iar veziculele pot fi drenate în cazurile de durere severă.

5.2 Otita externă malignă

Cunoscută și sub denumirea de otită externă necrozantă, este o infecție extrem de letală care apare de obicei la pacienții imunocompromiși și diabetici. Este frecvent cauzată de *Pseudomonas aeruginosa,* din cauza imunosupresiei cauzate de chimioterapie, administrarea de steroizi sau hipogamaglobulinemie.

Infecția începe în canalul auditiv extern și se răspândește la țesuturile moi de la joncțiunea porțiunilor cartilaginoase și osoase ale canalului sau prin fisurile Santorini. Afectează glanda parotidă, cartilajul, osul, nervii și vasele de sânge adiacente. Otita externă malignă începe insidios, uneori în urma unui traumatism, cu durere progresivă și secreții purulentă.

Semnul patognomonic este prezența țesutului de granulație activ în canalul auditiv extern la joncțiunea porțiunilor sale cartilaginoase și osoase. Durerea este prezentă la mobilizarea articulației temporomandibulare, cu sensibilitate la palpare în partea inferioară a canalului. Paralizia facială este semnul prognostic de rău augur, din cauza afectării nervului facial la locul unde iese foramenul stilomastoidian.

Această infecție rezistă formelor obișnuite de tratament și, dacă nu este controlată, progresează spre condrită, osteită, osteomielită a osului temporal și a bazei craniului, paralizie a nervului facial și paralizie a mai multor nervi cranieni, tromboză a sinusului sigmoid, meningită și abces cerebral, ducând la deces.

Acești pacienți ar trebui evaluați cu o tomografie computerizată pentru a exclude orice afecțiune osoasă. De asemenea, ar trebui efectuată o scintigrafie osoasă pentru a oferi informații care vor ghida tratamentul definitiv, care constă în administrarea parenterală de chinolone. Un alt tratament complementar este debridarea chirurgicală combinată cu oxigenoterapia hiperbarică pentru afecțiuni precum eroziunea osoasă și paraliziile nervilor cranieni cu extensie cranianã.

5.3 Furunculoză

Constă într-o infecție stafilococică a unui apendice al pielii, de obicei un folicul de păr și glanda sebacee asociată. Este cauzată de curățarea canalului auditiv extern cu obiecte improvizate, cum ar fi scobitori, chei și agrafe, printre altele. Infecția se dezvoltă

treptat, producând inflamația canalului și, prin urmare, durere, uneori pierderea auzului imperceptibilă și creșterea durerii la mestecat atunci când furunculul este matur, cu eliminarea de material purulent. Tratamentul se face cu eritromicină sau amoxicilină-clavulanat; local cu picături analgezice și antiseptice; uneori poate fi drenat la maturitate. Cea mai frecventă complicație este condrita.

5.4 Urechea înotătorului

Acest tip de inflamație cauzată de o infecție bacteriană este frecvent întâlnit, mai ales vara, urmat de faptul că copilul a mers la înot în mare sau într-o piscină.

În mare, infecția are loc prin pătrunderea apei contaminate, însoțite de cristale de silice; în piscină, prin apă saturată cu substanțe chimice.

Prin urmare, pacientul va încerca să elimine apa din interiorul canalului prin măsuri energice; pielea va fi înmuiată de substanțele chimice sau de cristalele de silice, ceea ce va facilita lezarea acesteia prin lacerare și cultivarea florei bacteriene dăunătoare, care va inflama canalul, provocând uneori închiderea lumenului într-o măsură mai mare sau mai mică.

Printre cei mai frecvenți agenți infecțioși se numără : *S. aureus, Pseudomonas aeruginosa, Peptococcus, Peptostreptococcus, Proteus, Klebsiella* și *E. coli,* și ciuperci precum *Aspergillus , Candida, Penicillium, Sporotrichum* și *Mucor.*

Tabloul clinic este caracterizat prin durere intensă în canalul auditiv extern la tragerea ușoară a pavilionului ; otororee fetidă cu depuneri; pierderea auzului, inflamația canalului auditiv extern și subfebrilă; ocazional, ganglionii limfatici submaxilari sunt inflamați și dureroși.

Tratamentul se concentrează pe prevenirea unor leziuni ulterioare prin nepermiterea introducerii vreunui obiect; împiedicarea reintrării apei prin acoperirea zonei cu vată acoperită cu un strat de vaselină pentru a o etanșa la îmbăiere și menținerea acesteia descoperită în restul zilei; aplicarea de comprese cu apă caldă la fiecare opt ore, timp de 10 până la 15 minute; administrarea de picături pentru urechi care conțin medicamente antibiotice și antiinflamatoare și medicamente orale, cum ar fi amoxicilina cu clavulanat.

5.5 Herpes zoster otic

Cunoscut și sub numele de sindromul Ramsay Hunt. Este o problemă virală care afectează nervii cranieni VII și VIII.

Se caracterizează prin paralizie facială; formarea de vezicule deasupra canalului auditiv extern și a cornetului auriculei; otalgie intensă; alterarea funcției lacrimale, salivare și gustative; vertij și adesea pierderea auzului neurosenzorial.

Tratamentul include antivirale precum aciclovir, steroizi în doze mari și relaxante musculare. Acest lucru are ca scop reducerea nevralgiei postherpetice. Poate apărea degenerarea nervului facial.

5.6 otită nespecifică

În copilărie, corpurile străine sunt un motiv frecvent pentru vizitele ambulatorii. Acestea se caracterizează prin următoarele caracteristici:

- Corpuri străine nehidrofile: acestea includ mărgele din coliere, polistiren și pietre, printre altele. Aceste obiecte pot rămâne în ureche mult timp și, de obicei, nu provoacă simptome.
- Corpuri străine hidrofile: acestea includ semințele, care tind să se umfle cu umiditate, ceea ce le face mai dificil de îndepărtat și provoacă durere și amețeli.
- Corpuri străine animate: cum ar fi păianjeni, gândaci de bucătărie sau căpușe, care nu trec neobservate, deoarece se mișcă în interior provocând disconfort; de exemplu, durere, mâncărime, zgomote adăugate și pierderea auzului; uneori sunt dificil de identificat din cauza masei de cerumen.

Tratamentul se bazează pe spălarea urechilor, cu excepția otitelor supurative recente.

5.7 Leziuni traumatice

Aceste tipuri de leziuni includ: plăgi la nivelul urechii, hematoame auriculare rezultate în urma unor traume și perichondrită auriculară; aceasta din urmă se datorează unui traumatism deschis sau închis, în care poate apărea infecție la nivelul cartilajului ; dacă aceasta din urmă progresează, poate provoca modificări anatomice complicate de corectat, iar tratamentul acesteia poate deveni dificil din cauza vascularizației slabe a cartilajului, astfel încât uneori va trebui să fie chirurgical.

6. CAZ CLINIC

Un pacient de sex masculin în vârstă de șase ani, cu antecedente de infecții recurente ale tractului respirator superior de trei ani, antecedente de intervenții chirurgicale labio-palatoschizis și otalgie. Acesta a prezentat pierderea auzului, otororee cu miros neplăcut și stare generală de rău cu perioade de remisie și exacerbare, ceea ce a dus la mai multe vizite la clinică. Tratamentul său a constat în îngrijirea auriculară, evitarea schimbărilor bruște de temperatură și administrarea de amoxicilină cu acid clavulanic.

Timp de 14 zile s-au efectuat curățarea urechilor cu apă oxigenată și manevre Valsalva. Tabloul clinic s-a remis favorabil.

LITERATURĂ

Bluestone JK. *Anatomie, fiziologie, fiziopatologie și patogeneză.* Ediția a 2-a. Buenos Aires: Panamericana, 2006; 5:37.

Paparella MM. Tratamentul otitei bazat pe studii patologice. *Current ,* 2001;92:292.

Moore KL. *Capul și gâtul.* Ediția a 3-a. Mexic: Panamericana, 2007;663:682.

Lee KJ. *Chirurgie cervicală și cervicală.* Ediția a 7-a. Mexic: McGraw-Hill, 2005;1(21):734-736.

CAPÍTULO 17

Mastoidita

Dr. Eduardo Llausás Magaña / Dr. Víctor Manuel Pérez-Pico / Dr. Ángel Rito León Martínez

http://booksmedicos.org

Conținut

- 1. Introducere
- 2. Istorie
- 3. Sinonimie
- 4. Epidemiologie
- 5. Etiologie
- 6. Fiziopatologie
- 7. Patogenie
- 8. Tablou clinic
- 9. Complicații
- 10. Diagnostic
- 11. Diagnostic diferențial
- 12. Tratament
- 13. Prognoză
- 14. Profilaxie
- 15. Caz clinic
- 16. Concluzii
- Literatură

1. INTRODUCERE

Prin definiție, *mastoidita* este inflamația procesului mastoid situat în osul temporal, care include celulele și pereții osoși (osteită) și este asociată cu leziuni distructive ale osului respectiv.

În general, este o complicație rară a otitei medii , în ciuda faptului că aceasta din urmă este o patologie foarte frecventă la copii (80% la vârste cuprinse între unu și șase ani).

Înainte de descoperirea noilor antibiotice, era o complicație frecventă a otitei medii, iar acum este rar întâlnită în practica pediatrică, deși au existat recrudescențe datorate, probabil, creșterii rezistenței la antibiotice și prescrierii inadecvate a tratamentelor.

2. ISTORIE

Mastoidita este clasificată în două tipuri: 1) **clasică** , termen folosit pentru a se referi la boala secundară otitei medii acute cu durere în urechi și durere în spatele urechii, uneori însoțită de o masă moale și febră mare, și 2) mastoidita **latentă sau subclinică cu o oarecare evoluție cronică, adesea secundară tratamentului parțial cu** antibiotice într-o otită medie acută, cu durere recurentă în urechi.

3. SINONIMIE

Mastoidita este denumită și prin sinonimele otită medie acută (OMA), mastoidită clasică, mastoidită latentă sau colesteatom.

4. EPIDEMIOLOGIE

Mastoidita este o complicație specifică otitei medii acute (OMA). Anterior, doar unul din trei cazuri apărea odată cu primul episod de otită, dar în ultimii ani, mastoidita este observată ca prima dovadă a infecției urechii medii în cel puțin 50% din cazuri. După introducerea antibioticelor, incidența mastoiditei a scăzut semnificativ la unul sau două cazuri pe an în spitalele de pediatrie sau în practica otorinolaringologică; cu toate acestea, în ultimii ani, mai mulți cercetători au documentat o creștere a frecvenței mastoiditei.

Ghaffar și colegii săi au analizat 57 de cazuri de mastoidită în perioada 1983-1999, comparativ cu cazurile înregistrate între 1955 și 1979 la *Centrul Medical pentru Copii* din Dallas, Texas; au constatat că numărul de cazuri la 10.000 de internări a crescut semnificativ în ultimii 17 ani (analiza de regresie, $p = 0,003$).

O analiză comparativă din 1991 până în 1998 în Olanda, Norvegia și Danemarca - țări cu rate scăzute de prescriere a antimicrobienelor pentru otita medie acută (OMA) - a demonstrat o incidență a mastoiditei acute de 3,5 până la 4,2 la 100.000 de

persoane pe an, comparativ cu 1,2 până la 2,0 la 100.000 de persoane pe an în Regatul Unit, Canada, Australia și Statele Unite , unde majoritatea copiilor cu OMA primesc antibiotice. O analiză din 1990 până în 1991 la Centrul Medical *Universitar Soroka din Beer-Sheva,* Israel, a raportat o incidență de 6,1 la 100.000 de cazuri la copiii sub 14 ani, cu o creștere semnificativă a numărului de cazuri în perioada de studiu. O altă analiză pe 10 ani (1985-1995) a Institutului Național de Pediatrie din Mexic a observat complicații intracraniene și extracraniene ale otitei medii la 32 de pacienți: dintre cei 15 cu otită medie acută (OMA), șapte au dezvoltat mastoidită cu abces subperiostal, iar dintre cei 17 rămași cu otită medie cronică, opt au dezvoltat mastoidită. Un alt studiu a raportat o creștere a cazurilor de mastoidită: de la 11 subiecți în 1996 la 30 de pacienți în 2005, cu același procent de internări în spital; 67% aveau sub trei ani. Benito și colab. au studiat 215 cazuri de mastoidită la copii cu vârsta cuprinsă între șase luni și 17 ani în perioada 1996-2005: 67,4% aveau sub trei ani.

5. ETIOLOGIE

Pe lângă infecțiile virale, cum ar fi gripa, bacteriile care nu sunt asociate în mod obișnuit cu otita medie acută pot provoca, de asemenea, abcese (Tabelul 17-1), care este faza *empiemului mastoidian* . Caracteristicile inflamației acute a mastoidei depind în primul rând de tipul de os implicat. La copii, infecțiile sunt frecvente în zonele medulare, ducând la osteomielită adevărată care poate invada întregul os petros. Progresia acestor faze depinde intrinsec de virulența agentului patogen și de necroza tisulară rapidă, difuză, care nu este întotdeauna evidentă clinic.

6. FIZIOPATOLOGIE

Procesul patologic poate începe în antrum sau în celule și se poate răspândi acolo unde infecția întâmpină mai puțină rezistență.

Tabelul 17-1. Bacterii, altele decât cele ale otitei medii |

Bacterie	Procent
S. pneumoniae	30
Haemophilus influenzae	15
Streptococcus pyogenes	15
Stafilococul auriu	10
Pseudomonas aeruginosa	4
Alte bacterii gram-negative, cum ar fi *Escherichia coli*	

Rezistență. Ulterior, are o fază congestivă, una exudativă și una

Simptomele frecvente includ otororeea și otalgia, deși la copii se poate constata o otoscopie normală și date clinice înșelătoare, care pot întârzia cu ușurință diagnosticul și pot evolua spre o complicație majoră.

Un abces subperiostal se palpează ca o masă fluctuantă cu edem și eritem la locul mastoidului (vezi Fig. 17-1, culoarea inserției). Acesta provoacă deplasarea laterală și anterioară a osteitică. Inflamația mucoasei se produce cu vasodilatație capilară semnificativă, formare de puroi, ulcerație mucoasă și distrugerea septurilor intercelulare prin osteită purulentă, cu fuziunea celulelor. Vasodilatația intensă a mucoperiostului provoacă decalcificarea rapidă a acestor septuri subțiri care separă o celulă de alta, facilitând procesul inflamator să invadeze un grup de celule prin contiguitate. Tromboza septică a capilarelor duce la necroza unor zone mai mult sau mai puțin extinse ale mucoasei și ale elementelor osoase.

7. PATOGENIE

Otita medie acută este în general însoțită, prin contiguitate, de mastoidită acută tranzitorie care afectează mucoasa în grade variabile și este spontan reversibilă după un tratament adecvat. Acest fenomen, cunoscut sub numele de *mastoidism* , nu se prezintă cu manifestări clinice evidente de mastoidită. Prin urmare, unii autori se referă la timpanomastoidită mai degrabă decât la otită medie. Dacă infecția persistă, apar osteoclaste, producând osteită și resorbția trabeculelor osoase, ducând la formarea de spații lacunare și constituind mastoidita propriu-zisă. Cu alte cuvinte, mastoidita este leziunea inflamatorie care se extinde de la mucoasă la os, din spațiile osoase intercanaliculare, iar evenimentul final are ca rezultat formarea de cavități cu abcese sau empiem, cu celule coalescente care se pot răspândi în zonele înconjurătoare. Deoarece procesul de pneumatizare a procesului mastoid constă în formarea de celule cu aer în interiorul său și începe în primele săptămâni de la naștere până la finalizarea sa la sfârșitul celui de-al doilea an de viață, acest lucru ar putea explica otita medie la sugari cu repercusiuni tocmai în formarea și maturarea celulelor.

S-a observat că pacienții cu antecedente de otită medie cronică au mastoide mai sclerotice și mai puțin pneumatizate decât pacienții sănătoși.

Sunt propuse două teorii pentru a explica această afirmație: 1) *teoria ereditară,* care afirmă că copiii cu hipoaerare a mastoidei sunt predispuși la dezvoltarea otitei medii și 2) *teoria mediului,* care afirmă că otita medie cronică este un rezultat al hipopneumatizării mastoidei.

Există date disponibile care susțin, în general, conceptul - conform căruia inflamația cronică poate duce la neoformații osoase în urechea medie și mastoidă și, ulterior, la scăderea dimensiunii celulelor mastoidiene. Acest lucru a fost confirmat de Shatz și Sadé prin măsurarea distanței dintre sinusul lateral și canalul auditiv extern, constatând că aceasta este mai scurtă la pacienții cu scleroză mastoidiană. Acest lucru sugerează că teoria ereditară este mai plauzibilă, deoarece poziția sinusului lateral se modifică în prezența otitei.

8. TABLOUL CLINIC

Semnele și simptomele mastoiditei acute sunt imposibil de distins de cele ale otitei medii supurative acute severe, cu excepția duratei simptomelor. Cele mai frecvente simptome sunt...
auriculei. Membrana timpanică poate părea normală sau poate avea o mică perforație centrală. Orice modificare neurologică ar trebui să ridice suspiciunea unei complicații intracraniene.

9. COMPLICAȚII

Externalizare retroauriculară. Aceasta este cea mai frecventă

cale de acces. Se formează un abces subperiostal, mai întâi în întreaga zonă de inserție a mușchilor sternocleidomastoidieni; apoi, prin cortexul extern deasupra și în spatele canalului auditiv extern, se formează un abces retroauricular și posterior cu fistulizare la nivelul pielii.

Exteriorizarea temporozigomatică. Aceasta apare datorită prezenței celulelor în rădăcina posterioară a zigomului; acestea sunt conectate la antrul mastoidian prin intermediul aticei și celulelor intralabirintice. Fuziunea cu formarea fistulei subperiostale provoacă deplasarea auriculei spre exterior, în jos și înainte. Se poate forma un abces pe suprafața superficială a mușchiului temporal.

Abcesul lui Luc. Aceasta este dezvoltarea osteitei în peretele posterior al canalului auditiv extern, cu drenaj în canal, formând ceea ce este cunoscut sub numele de fistulă Gelle. Poate fi confundată cu otita externă cu abces, dar atât testele funcției auditive, cât și studiile imagistice vor confirma diagnosticul.

Abcesul Bezold. Perforația mastoidei cu extensie la mușchiul sternocleidomastoidian și formarea unui abces profund la nivelul gâtului.

Osteomielita acută a procesului mastoid. Este o afecțiune rară care poate apărea în copilărie, în special la sugari, și se poate prezenta în forme foarte severe.

Alte complicații care afectează direct urechea internă sunt surditatea sau labirintita și petrozita, precum și complicații intracraniene precum meningita, abcesul cerebelos, empiemul subdural și epidural și tromboza sinusului lateral.

10. DIAGNOSTIC

Hemoleucograma completă arată leucocitoză cu neutrofilie și, ocazional, granulație toxică în leucocite. Rata de sedimentare a eritrocitelor este crescută.

Cultivarea exudatului auricular prin miringotomie poate produce rezultate pozitive care ajută la diagnosticul etiologic.

O radiografie mastoidiană simplă arată gradul de pneumatizare, opacifierea trabeculelor osului mastoidian și poate chiar demonstra distrugerea clară a trabeculelor și formarea de lacune, deși în majoritatea cazurilor interpretarea este foarte vagă și i se acordă din ce în ce mai puțină valoare diagnostică.

O radiografie toracică ar putea oferi dovezi precoce ale unor emboli secundare unei tromboze a sinusului lateral.

Tomografia computerizată de înaltă rezoluție a mastoidei oferă o imagine mai detaliată a celulelor mastoidiene, permițând determinarea dacă mastoidita s-a format în sinus, precum și posibila extindere a acesteia la structurile din apropiere. De obicei, oferă informații mai clare despre afecțiune, chiar și pentru luarea deciziilor chirurgicale; demonstrează, de asemenea, opacitatea celulelor mastoidiene (Fig. 17-2) și poate evidenția nivelurile hidroaere. Lacunele apar în regiunea otoantrală ca semn de osteită. În plus, sunt evidente și alte complicații intratemporale și extratemporale, în special abcesul epidural.

Imagistica prin rezonanță magnetică (IRM) demonstrează - complicațiile intracraniene; are o sensibilitate ridicată pentru detectarea colecțiilor de lichid extraaxiale și a problemelor vasculare asociate și este foarte utilă în planificarea tratamentelor chirurgicale. Este adesea o alternativă ideală pentru complicațiile intracraniene, deoarece poate demonstra colecții de lichid epidurale sau subdurale, meningită, tromboflebită a sinusului venos lateral și chiar abcese cerebrale ale lobului temporal.

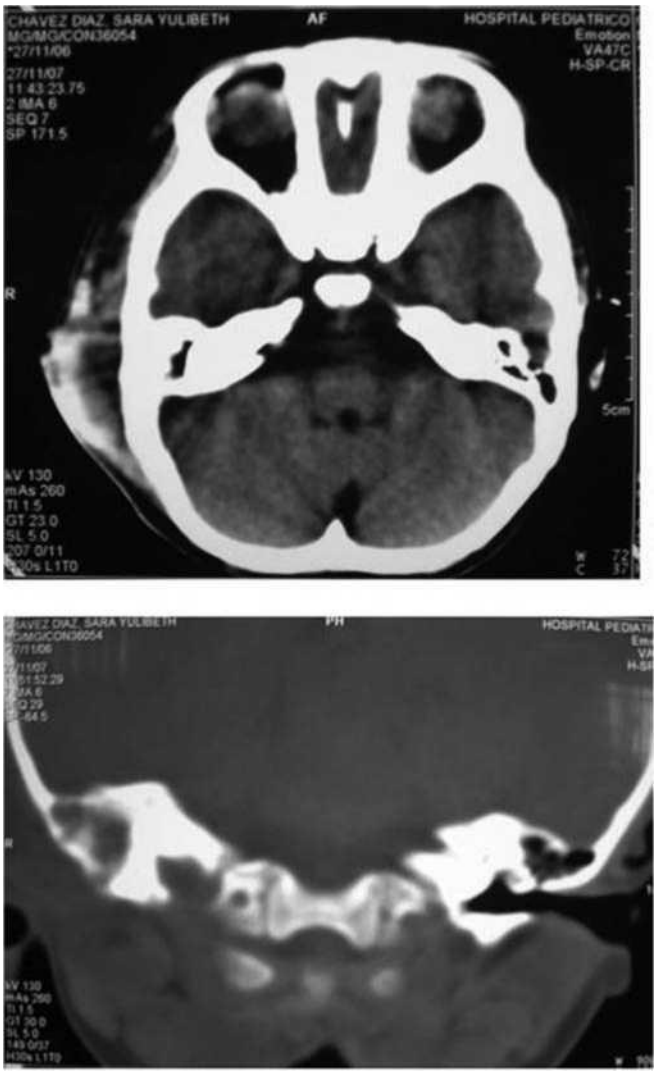


Fig. 17-2. Tomografie computerizată a mastoidei care arată distrugerea celulelor mastoidiene drepte cu colectare și afectarea țesuturilor moi.

11. DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

Mastoidita nu trebuie confundată cu *limfadenopatia retroauriculară inflamată* în contextul otitei sau al unei leziuni infectate a scalpului, ceea ce nu este neobișnuit.

La adolescenți, suprainfecția unui *chist sebaceos retroauricular* se va prezenta cu un aspect asemănător unui abces, fluctuații și durere, dar absența afectării otice asociate va defini diagnosticul precis.

O *furunculoză* a canalului auditiv extern poate produce umflarea porțiunii cartilaginoase a canalului , dar nu și scufundarea peretelui posterosuperior.

Alte diagnostice includ limfadenopatia cervicală, parotidita, fractura bazei craniului, chisturile sau tumorile în cazul mastoiditei clasice și febra de origine necunoscută sau sepsisul în cazul mastoiditei latente.

12. TRATAMENT

În mod tradițional, mastoidita era considerată o boală care necesita tratament chirurgical. Acest concept s-a schimbat considerabil odată cu introducerea noilor antibiotice.

Se recomandă utilizarea cefalosporinelor de a doua sau a treia generație administrate parenteral în doze mari și reevaluarea tratamentului antibiotic pe baza rezultatelor culturilor. Terapia antibiotică trebuie menținută timp de minimum 12 zile. Un alt regim alternativ este amoxicilina cu acid clavulanic.

Utilizarea corticosteroizilor nu este răspândită, dar ameliorează durerea și reduce umflarea și inflamația semnificativ și rapid. Se recomandă cure scurte de metilprednisolon în doze de 1 până la 1,5 mg/kg/zi. Unii autori recomandă medicamente antiinflamatoare.

În toate cazurile, se sugerează efectuarea unei miringotomii cu plasarea unui dren și prelevarea de exudat pentru antibiogramă.

Cu aceste măsuri, rezultatul este de obicei foarte favorabil, iar mastoidita supurativă este foarte puțin probabilă. Când este prezent un abces subperiostal, acesta trebuie mai întâi aspirat - postauricular cu un ac sau drenat direct; în general, este recomandabil să se lase tuburile de drenaj la locul lor la nivelul membranei timpanice pentru perioade lungi de timp.

Mastoidectomia este rezervată cazurilor complicate sau în următoarele condiții: 1) când tabloul clinic nu se remite și tinde să se prelungească; 2) când se suspectează prezența colesteatomului; 3) când apar complicații supurative extratemporale.

13. PROGNOZĂ

Diagnosticul precoce, spitalizarea imediată pentru tratament antimicrobian intravenos și un răspuns clinic cu remisie a febrei în decurs de 48 de ore de la tratament sunt esențiale pentru prognostic. Pentru a preveni recidiva, tratamentul ambulatoriu trebuie continuat timp de două săptămâni, împreună cu studii audiologice ulterioare.

14. PROFILAXIE

Măsurile preventive pentru dezvoltarea mastoiditei sunt în mod necesar legate de cele pentru otita medie. Prin urmare, reducerea factorilor de risc pentru infecțiile tractului respirator superior, cum ar fi șederile prelungite în creșă; alăptarea în primele șase luni de viață; utilizarea controlată a suzetei; și evitarea expunerii la fumul de tutun vor fi părți importante ale prevenției.

Disponibilitatea vaccinurilor pentru reducerea cazurilor de otită medie, cum ar fi cele pentru pneumococ și *Haemophilus* tip B, care se află în prezent sub acoperire vaccinală universală, împreună cu vaccinul antigripal, fac parte din măsurile specifice de profilaxie.

În mod similar, chimioprofilaxia trebuie utilizată pentru otita medie recurentă sau cronică, pentru care se recomandă amoxicilină, 20 mg/kg/doză nocturnă, în special în lunile de iarnă. O altă alternativă este utilizarea azitromicinei, 10 mg/kg/doză săptămânală unică timp de trei până la șase luni. Deși mulți autori se opun acestor măsuri din cauza apariției pe termen lung a unor otopatogeni rezistenți, care, pe lângă faptul că nu sunt curativi, favorizează apariția episoadelor recurente la întreruperea profilaxiei.

15. CAZ CLINIC

O pacientă în vârstă de 15 luni s-a prezentat cu durere la urechea dreaptă timp de 10 zile și otoree verzuie în ultimele cinci zile. Avea în antecedente o infecție a căilor respiratorii superioare în ultima lună și primise cefuroximă orală până la internare. Examenul fizic a relevat o zonă fluctuantă de roșeață și creștere a temperaturii locale în regiunea retroauriculară dreaptă, provocând deplasarea auriculei în exterior și în jos, precum și drenajul de material purulent abundent din canalul auditiv extern. Restul examenului fizic a fost fără semne deosebite. Hemoleucograma completă a arătat un nivel de hemoglobină de 10,8 g/dl și un număr de leucocite de 11.800/µl cu 55% neutrofile segmentate. O tomografie computerizată a mastoidei a evidențiat modificări ale țesuturilor moi, distrugerea celulelor aeriene mastoidiene și o colecție subperiostală. Pacienta a fost supusă unei mastoidectotomii simple cu drenajul abcesului și plasarea unui cateter. Tratamentul stabilit cu cefotaximă și clindamicină a fost continuat.

16. CONCLUZII

Deși mastoidita este o complicație rară, ea trebuie întotdeauna luată în considerare în evoluția clinică a otitei medii, deoarece din punct de vedere fiziopatologic face parte din aceeași fază acută.

Atât testele de laborator, cât și imagistica avansată sunt esențiale pentru diagnosticul clinic , luarea deciziilor chirurgicale precoce și prognosticul bolii. Un diagnostic de mastoidită acută nu exclude în sine prezența unei afecțiuni cronice a urechii; prin urmare, sunt necesare o monitorizare atentă și studii adecvate.

Noile vaccinuri care controlează infecțiile tractului respirator superior la sugari și preșcolari, cum ar fi cele pentru pneumococ, *Haemophilus* și gripă, vor fi esențiale pentru realizarea controlului epidemiologic al mastoiditei.

LITERATURĂ

Bahadori RS, Schwartz RH, Ziai M. Mastoidita acută la copii: o creștere a incidenței în Virginia de Nord. *Pediatr Infect Dis J,* 2000;19:212-215.

Benito M, Gorricho B. Mastoidita acută: creșterea incidenței și a complicațiilor. *IntJPediatr Otorhinolaryngol,* 2007;71:1007-1011.

Brodsky L, *și alții.* Mastoidita acută: era antibioticelor: un studiu multicentric. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol,* 2001;57(1):1-9.

Chole A, Sudhoff HC. *Otorinolaringologie: chirurgie cervicală.* Ediția a 4-a. St Louis: Mosby, 2005;133.

Compean AA, Gutiérrez JB, Azuara EP, Reyes RM. Complicații ale otitei medii la copii. Experiență la Institutul Național de Pediatrie. *Acta Pediatr Mex,* 1997;18:28-33.

Ghaffar FA, Wordemann M, McCracken GH Jr. Mastoidita acută în drenul pediatric: o experiență de șaptesprezece ani în Dallas, Texas. *Pediatr Infect Dis J,* 2001;20:376-380.

Hamman A, *şi colab.* Mastoidita. *Medicină,* 2006;20:1-10.

Harley EH, Sdralis T, Berkowitz RG. Mastoidita acută la copii: un studiu retrospectiv de 12 ani. *Otolaryngol Head Neck Surg,* 1997;116:26-30.

Katz A, Leibovitz E, Greenberg D, Raiz S, Greenwald-Maimon M, Leiberman A, Dagan R. Mastoidita acută în sudul Israelului: un studiu retrospectiv de doisprezece ani (1990-2001). *Pediatr Infect Dis J,* 2003;22:878-882.

Parker J. *Mastoidita acută otorinolaringologie - Chirurgie cervicală.* Baylor College of Medicine, 2006.

Pelton S. Otita medie: Reevaluarea diagnosticului și tratamentului în era rezistenței antimicrobiene, a vaccinului pneumococic conjugat și a

morbidității în evoluție. *Pediatr Clin NAm,* 2005;52:711-728.

Rodríguez A, *și colab*. Mastoidita aguda infantilă. Estudio retrospectivo y revi sión de la literatura. *Acta OtorrinolaringolEsp,* 2006;57:165-170.

Taylor M, Berkowitz R. Indicații ale mastoidectomiei în mastoidita acută la copii. *Ann Otol, Rhinol Laryngol,* 2004;113(1):69-72.

Van Zuijlen DA, Schilder A, Van Balen F, Hoes AW. Diferențe naționale în incidența mastoiditei acute: relația cu modelele de prescriere a antibioticelor pentru otita medie acută? *Pediatr Infect Dis J,* 2001;20:140-144.

18

Laringotraheită

Dr. María de Lourdes Patricia Sandoval Ramírez / Dr. Abril A. Arellano Llamas

Conținut

- 1. Definiție
- 2. Epidemiologie
- 3. Etiologie
- 4. Fiziopatologie
- 5. Tablou clinic
- 6. Evaluare gravitației
- 7. Diagnostic
  - 7.1 Laborator
  - 7.2 Radiologic
- 8. Diagnostic diferențial
  - 8.1 Traheită bacteriană
  - 8.2 Epiglotită
  - 8.3 Alte aspecte
- 9. Tratament
  - 9.1 Îngrijire generală
  - 9.2 Analgezice și antipiretice
  - 9.3 Antitusive și decongestionante
  - 9.4 Antibiotice
  - 9,5 Epinefrină
  - 9.6 Corticosteroizi
  - 9,7 Instrucțiuni pentru traheostomie sau intubație endotraheal
- 10. Instrucțiuni spitalizare
- 11. Prevenirea
- Literatură

1. DEFINIŢIE

Este o infecție care cuprinde anatomic laringele și traheea, putând provoca obstrucție de diferite grade, caracterizată prin prezența unei tuse seacă (lătrătoare), disfonie și stridor inspirator.

2. EPIDEMIOLOGIE

Laringotraheobronșita (LTB) este o boală respiratorie frecventă în copilărie, estimată să afecteze anual 3% dintre copiii sub șase ani. Tabloul clinic este caracterizat de debutul brusc al unei tusei seci caracteristice, care poate fi însoțită de stridor, răgușeală și detresă respiratorie. Simptomele LTB seamănă adesea cu cele ale altor boli, inclusiv tuse, rinoree și febră. LTB este cel mai frecventă la copiii cu vârsta cuprinsă între șase luni și trei ani, cu o incidență anuală maximă de aproape 5% în al doilea an de viață. Băieții sunt mai frecvent afectați decât fetele, cu un raport de 1,4:1. În Mexic, cea mai mare incidență apare la începutul primăverii și în lunile de toamnă; vârful în Statele Unite este toamna. Simptomele sunt aproape întotdeauna mai agravate noaptea și pot fluctua în severitate în funcție de starea de agitație sau calm a copilului. Spitalizarea copiilor cu LTB este rară, reprezentând mai puțin de 5% din internări. Pe lângă copiii spitalizați, intubația este rară, de ordinul a 1 până la 3%, iar mortalitatea este extrem de rară.

Mecanismul de transmitere este de la persoană la persoană prin secrețiile nazofaringiene contaminate la vorbit, strănut sau tuse; perioada de incubație este de două până la șase zile pentru virusul paragripal și de una până la trei zile pentru virusul gripal.

3. ETIOLOGIE

Tuberculoza latentă (TBL) poate fi cauzată de diferiți agenți virali sau bacterieni. Virusul paragripal tip 1 este cea mai frecventă cauză , iar tipul 3 este a doua cea mai frecventă.

Alte virusuri implicate includ următoarele: gripa A, gripa B, adenovirus, virusul sincițial respirator, metapneumovirus și *Mycoplasma pneumoniae.*

În epidemiile de tip 1, virusurile gripale și parainfluenței de

tip 1 sunt cele mai frecvente germeni; cu toate acestea, cele mai severe cazuri ale bolii au fost asociate cu infecția cu virusul parainfluenței de tip 3 și virusul gripal de tip A.

4. FIZIOPATOLOGIE

Inflamația și obstrucția căilor respiratorii superioare sunt - secundare unei infecții a tractului respirator superior. Această infecție implică nu numai inflamația, ci și edemul mucoasei laringiene, urmat de necroză epitelială și descuamare, cu o îngustare ulterioară a spațiului subglotic care duce la tuse lătrătoare, flux de aer turbulent, stridor și retracții toracice. În plus, îngustarea poate duce la mișcări toracoabdominale asincrone, oboseală, hipoxie, hipercapnie și insuficiență respiratorie.

5. TABLOUL CLINIC

Manifestările clinice ale tuberculozei latente (TBL) încep de obicei sub formă de rinofaringită, faringită, tuse ușoară și febră ușoară cu una până la trei zile înainte de apariția semnelor și simptomelor clare de obstrucție a căilor respiratorii cauzată de TBL; acestea includ o tuse seacă, „lătrătoare", disfonie și stridor inspirator; poate exista febră, chiar și până la 40 ° C; simptomele se agravează noaptea și tind să scadă în câteva zile și să dispară complet în decurs de o săptămână.

Boala este de obicei ușoară și rareori progresivă; >95% dintre pacienți primesc tratament ambulatoriu , iar aproape 1% sunt supuși intubării endotraheale.

6. EVALUAREA SEVERITĂȚII

Nu au fost găsite definiții general acceptate ale severității clinice a laringotraheobronșitei acute (crup). Prin urmare, pentru această analiză, autorii au selectat definiții derivate de la un comitet de specialiști și subspecialiști în timpul elaborării ghidului de practică clinică al Asociației Medicale din Alberta din Canada. Aceste definiții ale severității se corelează cu scorul Westley, care este cel mai utilizat în practica clinică și are o validitate și o fiabilitate bine stabilite.

Copiii cu insuficiență respiratorie latentă (TBL) pot fi împărțiți în patru niveluri de severitate: ușoară, moderată, severă și insuficiență respiratorie iminentă (Tabelul 18-1 și Fig. 18-1). Aproximativ 85% dintre copiii aduși la departamentul de urgență au TBL ușoară, iar mai puțin de 1% au TBL severă. Deși majoritatea copiilor prezintă simptome relativ ușoare, debutul brusc al TBL în timpul nopții îi face pe părinți să devină extrem de îngrijorați și să își aducă copilul la departamentul de urgență al spitalului. Prin urmare, este important să se educe părinții cu privire la natura autolimitativă a bolii și să se consilieze cu privire la îngrijire, când să solicite ajutor și când să reevalueze situația.

7. DIAGNOSTIC

Ar trebui efectuată la un copil cu caracteristici tipice de tuse laringiană atunci când există suspiciunea clinică a triadei formată din tuse traheală, disfonie și stridor laringian.

7.1 Laborator

Studiile de laborator sunt adesea inutile și ar trebui amânate până când este posibil dacă pacientul prezintă detresă respiratorie. Deoarece culturile virale și testele rapide de antigen nu ajută la gestionarea

Tabelul 18-1. Severitatea laringotraheobronșitei (crupului)

Nivel de severitate	*Caracteristici*	*Scorul lui Westley*
Ușor	Tuse lătrătoare ocazională Absență sau stridor limitat la repaus Absența retracției suprasternale	0 până la 2
Moderat	Tuse lătrătoare frecventă Stridor ușor audibil Retractia suprasternală și sternală în repaus	3 până la 5
Serios	Tuse lătrătoare frecventă Stridor inspirator proeminent și ocazional expirator. Retractie sternală marcată. Dificultăți de respirație și agitație	6 până la 11
Insuficiență respiratorie iminentă	Tuse lătrătoare (adesea nu pronunțată), stridor audibil în repaus, retracții sternale Letargie sau stare de conștiență afectată	12 până la 17

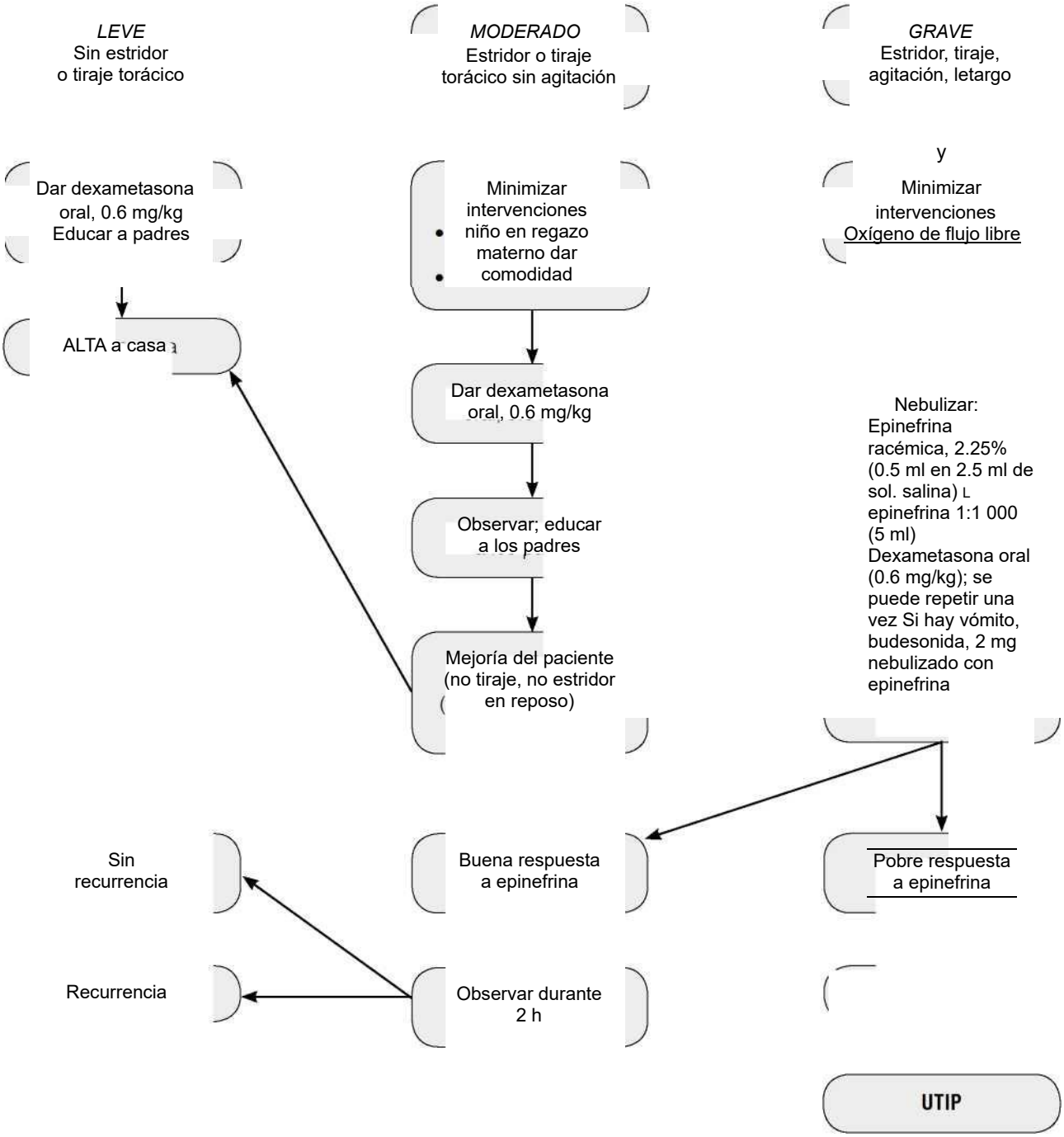


Fig. 18-1. Diagramă de flux a gradelor de laringotraheobronșită.

La un copil cu laringotraheobronșită acută, radiografiile anteroposterior și lateral ale gâtului sunt indicate pentru a susține un diagnostic alternativ la un copil cu boală atipică , deși supraexpunerea țesutului moale faringian posterior sugerează un abces retrofaringian.

7.2 Radiologic

Proiecția pe o radiografie anteroposterioară a gâtului relevă de obicei o umflătură subglotică descrisă ca o clepsidră.

8. DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

8.1 Traheită bacteriană

Traheita bacteriană este dificil de distins de TBL și este recunoscută ca o complicație a TBL sub forma unei suprainfecții bacteriene care urmează unei infecții respiratorii virale.

Bacteriile identificate sunt *Streptococcus pneumoniae* și *Haemophilus influenzae. Epiglotita este sugerată la radiografie atunci când* se observă un contur traheal neregulat sau o membrană care acoperă traheea .

8.2 Epiglotită

Debutul este brusc, cu febră, absența tusei lătrătoare, salivație, dificultăți la înghițire, anxietate și o postură de adulmecare. Dacă se suspectează epiglotită, cel mai important aspect al tratamentului este asigurarea căilor respiratorii de către un medic cu experiență în gestionarea acesteia.

8.3 Alte aspecte

Acestea includ aspirația de corp străin în căile respiratorii sau în esofag, abcesul retrofaringian sau peritonsilar și angioedemul ereditar .

9. TRATAMENT

9.1 Îngrijire generală

În timpul evaluării și tratamentului în departamentul de urgență, copilul trebuie să fie menținut cât mai confortabil posibil și - trebuie acordată o atenție deosebită pentru a evita agitarea acestuia cu proceduri inutile. Acest lucru se realizează de obicei prin așezarea confortabilă a copilului în poala unui părinte sau tutore. Deși nu există date în literatura de specialitate care să evalueze efectele utilizării oxigenului la copiii cu laringotraheobronșită acută moderată până la severă, un studiu randomizat privind oxigenul versus lipsa oxigenului este considerat neetic și există un consens larg răspândit asupra faptului că oxigenul este benefic la copiii care prezintă semne de detresă respiratorie.

În consecință, copiilor care prezintă semne de detresă respiratorie trebuie să li se asigure flux liber de oxigen printr-un tub de plastic cu o deschidere închisă la nas și gură.

9.2 Analgezice și antipiretice

Nu există studii clinice publicate care să examineze utilizarea analgezicelor sau antipireticelor la copiii cu tuberculoză latentă. Cu toate acestea, este rezonabil să se sugereze utilizarea lor în beneficiul reducerii febrei sau a disconfortului la copiii cu această afecțiune.

9.3 Antitusive și decongestionante

Nu există studii clinice controlate care să determine beneficiile potențiale ale medicamentelor antitusive sau decongestionante la copiii cu TBL.

9.4 Antibiotice

Pe baza faptului că epidemiologia a demonstrat că cel mai frecvent germen este viral, tratamentul cu antibiotice nu este justificat, ci cu alte tipuri de medicamente, cum ar fi epinefrina 1:1.000, care este eficientă și sigură în forma racemică.

9.5 Epinefrină

S-a raportat că administrarea de epinefrină la copiii cu boală pulmonară laringiană (BPL) reduce numărul celor care necesită intubație sau traheostomie. Cinci studii prospective de cohortă care au utilizat măsuri fiziopatologice obiective ale severității au arătat, de asemenea, o îmbunătățire semnificativă în urma utilizării epinefrinei. Copiii tratați cu epinefrină pot fi externați în siguranță odată ce simptomele nu au reapărut în decurs de două până la patru ore de la tratament.

În mod tradițional, epinefrina racemică a fost utilizată pentru tratarea copiilor cu tuberculoză lentă. Cu toate acestea, epinefrina 1:1000 este eficientă și sigură în forma sa racemică. Majoritatea studiilor publicate au utilizat aceeași doză la copii, indiferent de vârstă (0,5 ml de epinefrină racemică 2,25% sau 5 ml de epinefrină 1:1000).

Această tehnică este susținută de date derivate din tratamentul bolilor căilor respiratorii cu medicamente aerosolizate, sugerând că doza de medicament transportată la nivelul căilor respiratorii superioare este modulată de volumul curent relativ al copilului.

9.6 Corticosteroizi

O analiză sistematică a copiilor cu tuberculoză lentă (TBL) severă și insuficiență respiratorie a constatat că, comparativ cu placebo, tratamentul cu corticosteroizi a redus semnificativ rata intubației endotraheale.

Tratamentul cu corticosteroizi la copiii cu tuberculoză moderată până la severă este asociat cu ameliorare, conform scorului Westley, la 6 și 12 ore; iar la a doua vizită, reduce durata ședерii în camera de gardă sau în spitalizare.

Doza standard de dexametazonă este de 0,6 mg/kg (oral sau intramuscular). Administrarea orală este preferată deoarece absorbția este excelentă, iar concentrațiile serice sunt atinse la fel de rapid ca în cazul injectării intramusculare.

Majoritatea copiilor tolerează bine dexametazona administrată pe cale orală, iar vărsăturile sunt rare. Experiența clinică sugerează că ameliorarea începe în decurs de două ore de la tratament.

9.7 Indicații pentru traheostomie sau intubație endotraheală

Aceste proceduri sunt indicate atunci când, în ciuda utilizării steroizilor sau epinefrinei, semnele de detresă respiratorie cresc ; cu toate acestea, intubația endotraheală reduce timpul de tratament și de spitalizare și are o mortalitate mai mică.

10. INDICAȚII DE SPITALIZARE

Datele dintr-un studiu controlat cu placebo privind steroizii sugerează că observarea în departamentul de urgență timp de cel puțin trei ore, și ideal timp de 10 ore, după tratamentul cu steroizi poate reduce la jumătate rata de spitalizare. Pacienții care prezintă stridor în repaus și retracții intercostale sunt tratați cu dexametazonă și epinefrină și observați timp de șase ore; dacă stridorul persistă în repaus, aceștia sunt spitalizați.

11. PREVENȚIE

funcție protectoare importantă în primele luni de viață, sunt în curs de investigare .

LITERATURĂ

Adair J, Ring W, Jordan W, *și alții.* Zece ani de experiență cu IPPB în tratamentul laringotraheobronșitei acute. *Anesth Analg,* 1971;50.

Candice LB, David MJ. Tratamentul crupului. Actualizare în îngrijirea de urgență pediatrică vol. 21, nr. 12. 2005;863-870.

Chapman R, Henderson F, Clyde W, *și alții* . Epidemiologia bronșitei traheo-genitale în practica pediatrică. *Am J Epidemiol,* 1981;114:786-797.

Corkey C, Barker G, Edmonds J *și alții. Măsurători* radiografice ale diametrului traheal în crupul infecțios acut: un sistem obiectiv de notare. *Crit Care Med,* 1981;9:587-590.

Cramblett HG. Crup (epiglotită, laringită, laringotraheobronchită). Autor: Kendig EL Jr, Chernick V (eds). *Tulburări ale tractului respirator la copii* . Ediția a 3-a. Philadelphia: WB Saunders, 1977;353.

D'Angelo A, McGillivray D, Kramer M. Se va opri bebelușul meu din a respira? Un studiu privind preocupările părinților și impactul familiei în crupul ușor. *Pediatr Res,* 2001;49:83A.

Davis G, Cooper D, Mitchell I. Măsurarea asincroniei toracoabdominale la sugarii cu laringotraheobronșită severă. *Chest,* 1993;103:1842-1848.

Davis G. O examinare a consecințelor fiziologice ale distorsiunii peretelui toracic la sugarii cu crup. En: *Medical Science.* Calgary: Universitatea din Calgary, 1985:90.

Dawson K, Mogridge N, Downward G. Laringotraheită acută severă în Christchurch. *NZ Med J,* 1991;104:374-375.

Denny F, Murphy T, Clyde W *și alții* . Croup: un studiu de 11 ani într-un cabinet pediatric. *Pediatrics* , 1983;71:871-876.

Donnelly B, McMillan J, Weiner L. Traheită bacteriană: raport a opt cazuri noi și analiză. *Rev Infect Dis,* 1990;12.

Duggan D, Yeh K, Matalia N, *și alții* . Biodisponibilitatea dexametazonei administrate pe cale orală. *Clin Pharmacol Ther,* 1975;18:205-209.

Fanconi S, Burger R, Maurer H, *et al.* Presiunea transcutanată a dioxidului de carbon pentru monitorizarea pacienților cu crup sever. *J Pediatr,* 1990;117:701-705.

Fisher JD. Stop cardiorespirator extraspitalicesc la copii cu crup. *Pediatr Emerg Care,* 2004;20:35-36.

Geelhoed G. Croup. *Pediatr Pulmonol,* 1997;23:370-374.

Glezen IVP, Leda FA, Clyde WA, Jr, *și alții.* Modele epidemiologice ale bolilor respiratorii inferioare acute la copii într-un cabinet pediatric de grup. *J Pediatr* , 1971;78:397-406.

Gorelick M, Baker M. Epiglotita la copii, 1979-1992. Efectele imunizării împotriva *Haemophilus influenzae* tip B. *Arch Pediatr Adolesc Med* , 1994;148:47-50.

Husby S, Agertoft L, Mortensen S, *și alții.* Tratamentul crupului cu steroizi nebulizați (budesonidă): un studiu dublu-orb, controlat cu placebo. *Arch Dis Child,* 1993;68:352-355.

Janssens H, Krijgsman A, Verbraak T *și colab* . Factori determinanți ai depunerii de aerosoli pentru patru combinații pMDI-spacer într-un model de căi aeriene superioare pentru sugari. *J Aerosol Med,* 2004;17:51-61.

Johnson D, Williamson J. Croup: durata simptomelor și impactul asupra - funcționării familiei. *PediatrRes,* 2001;49.

Johnson D, Williamson J. Utilizarea asistenței medicale de către copiii cu crup din Alberta. *Pediatr Res,* 2003;53:185.

Johnson DW, Jacobson S, Edney PC *și alții.* O comparație între budesonida nebulizată, dexametazona intramusculară și placebo pentru crupul moderat sever. *N Engl J Med,* 1998;339:498-503.

Johnson DW, Klassen TP, Kellner JD *și alții.* Comitetul de lucru „Crup". Ghid pentru diagnosticul și gestionarea crupului. Ghiduri de practică clinică ale Asociației Medicale din Alberta; 2003. Studii clinice [rezumat]. *Arch Pediatr Adolesc Med,* 1995;149:60.

Jones R, Santos J, Overall J. Traheită bacteriană. *JAMA,* 1979;242:721-726.

Kairys S, Marsh-Olmstead E, O'Connor G. Tratamentul cu steroizi al laringotracheitei : o meta-analiză a dovezilor din studiile randomizate. *Pediatrics , 1989* ;83:683-693.

Knott A, Long CE, Hall CB. Infecții virale parainfluenzae la pacienții pediatrici ambulatori: caracteristici sezoniere și clinice. *Pediatr Infect Dis J,* 1994;13:269-73.

Knott All, Long CE, Breese Hall C. Infecții virale parainfluenzae. *Pediatric Infect Dis J,* 1994;13:(4)269-73.

Kristjansson S, Berg-Kelly K, Winso E. Inhalarea adrenalinei racemice în tratamentul crupului ușor și moderat sever. Scorul simptomelor clinice și măsurătorile saturației oxigenului pentru evaluarea efectelor tratamentului. *Acta Paediatr* , 1994;83:1156-1160.

Kunzelmann K, Konig J, Sun J, *și alții.* Efecte acute ale virusului parainfluenza asupra transportului electroliților epiteliali. *J Biol Chem,* 2004;279:48760-48766.

Massicotte P, Tetreault L. Evaluation de la methyl-prednisolone dans le traitement des laryngites aigues de l'enfant. *Union Med Can,* 1973;102:2064-2072.

McEniery J, Gillis J, Kilham H *și alții.* Recenzie a intubației în laringotraheobronșita severă. *Pediatrics* , 1991;87:847-853.

Midwinter K, Hodgson D, Yardley M. Epiglotita pediatrică: influența vaccinului *Haemophilus influenzae* B, o analiză a ultimilor zece ani în regiunea Sheffield. *Clin Otolaryngol,* 1999;24:447-448.

Peter G (ed.). *Cartea Roșie 1997: Raportul Comitetului pentru Boli Infecțioase.* Ediția a 24-a. Elk Grove Village (IL): Academia Americană de Pediatrie, 1997.

Phelan P, Landau L, Olinksy A. *Boli respiratorii la copii.* Oxford: Blackwell - Science, 1982:32-33.

Richter O, Ern B, Reinhardt D, *și alții.* Farmacocinetica dexametazonei la copii. *Pediatr Pharmacol* (New York), 1983;3:329-337.

Russell K, Wiebe N, Saenz A, *și alții.* Glucocorticoizi pentru crup. *Cochrane - Database Syst Rev,* 2004;1.

Sendi K, Crysdale W, Yoo J. Traheită: rezultatul a 1 700 de cazuri prezentate la departamentul de urgență pe parcursul a doi ani. *J Otolaryngol,* 1992;21:20-24.

Sivan Y, Deakers TW, Newth CJ. Asincronia toracoabdominală în obstrucția acută a căilor respiratorii superioare la copiii mici. *Am Rev Respir Dis* , 1990;142:540-544.

Sofer S, Dagan R, Tal A. Necesitatea intubației în infecțiile grave ale tractului respirator superior *la* pacienții pediatrici (un studiu retrospectiv). *Infection* , 1991;19:131-134.

Steele DW, Santucci KA, Wright RO *și alții* . Pulsus paradoxus: o măsură obiectivă a severității crupului. *Am J Respir Crit Care Med,* 1998;157:331-334.

Tan A, Manoukian J. Crup spitalizat (bacterian și viral): rolul endoscopiei rigide. *J Otolaryngol* , 1992;21.

Taussig LM, Castro O, Beaudry PH *și alții.* Tratamentul laringotraheobronhitei (crupului). Utilizarea respirației intermitente cu presiune pozitivă și a epinefrinei racemice. *Am J Dis Child,* 1975;129:790-793.

Westley C, Cotton E, Brooks J. Epinefrină racemică nebulizată prin IPPB pentru tratamentul crupului. *Am J Dis Child,* 1978;132:484-487.

Wildhaber JH, Monkhoff M, Sennhauser FH. Schemele de dozare pentru terapia inhalatorie la copii trebuie reconsiderate. *J Paediatr Child Health,* 2002;38:115-116.

Williams J, Harris P, Tollefson S, *și alții.* Metapneumovirusul uman și bolile tractului respirator inferior la sugari și copii altfel sănătoși. *N Engl J Med,* 2004;350:443-450.

CAPÍTULO 19

Epiglotită aguda

Dra. María de Lourdes Patricia Sandoval Ramírez / Dra. Abril A. Arellano Llamas

Conținut

- 1. Definiție
- 2. Epidemiologie
- 3. Etiologie
- 4. Fiziopatologie
- 5. Factori de risc
- 6. Tablou clinic
- 7. Diagnostic
- 8. Diagnostic diferențial
- 9. Tratament
- 10. Utilizarea antibioticelor
- 11. Complicații
- 12. Prevenirea
- Literatură

1. DEFINIŢIE

Această afecțiune constă într-o inflamație acută a epiglotei și a structurilor înconjurătoare; se caracterizează prin apariția bruscă a febrei, dificultăți de respirație și iritabilitate.

2. EPIDEMIOLOGIE

Epiglotita a avut o tendință de scădere a frecvenței în Mexico City, deoarece în 1999 a fost începută administrarea vaccinului pentavalent, unul dintre componentele acestuia fiind *Haemophilus influenzae* tip b; odată cu aceasta, cazurile de meningită cauzată de Hib și, bineînțeles, de epiglotită cauzată de acest microorganism au scăzut considerabil.

3. ETIOLOGIE

Cel mai frecvent agent cauzator al epiglotitei este *Haemophilus influenzae* tip b (Hib). Cu toate acestea, și alte microorganisme o pot provoca, cum ar fi *Streptococcus pneumoniae, Klebsiella pneumoniae, Staphylococcus aureus, Haemophilus parainfluenzae, Neisseria meningitidis,* virusul varicelo-zosterian, traumatisme directe sau leziuni termice. Apare la nivel mondial, predominant la bărbați, cu cea mai mare incidență între 1 și 6 ani și o vârstă medie de 36 de luni, deși poate apărea la orice vârstă; episoadele sunt cele mai frecvente în lunile de iarnă.

4. FIZIOPATOLOGIE

Infecția bruscă rezultă din inflamația și edemul epiglotei, deoarece bacteriile invadează membrana mucoasă; un astfel de edem semnificativ este responsabil pentru detresă respiratorie și obstrucția totală a căilor respiratorii.

5. FACTORI DE RISC

Este dificil de prezis cine ar putea dezvolta epiglotită, dar există anumiți factori care cresc riscul, cum ar fi sexul, care afectează mai ales bărbații; cea mai mare frecvență în Statele Unite este observată la persoanele de culoare și hispanici, la copiii din creșe și în cazurile de boli ale sistemului imunitar al gazdei.

6. TABLOUL CLINIC

Copiii sunt de obicei aduși la clinică cu un aspect toxic, cu semne clinice de obstrucție a căilor respiratorii superioare, stridor inspirator, tahipnee, sialoree, disfagie și vorbire limitată de durere; din cauza obstrucției respiratorii, aceștia adoptă o poziție înainte, ca și cum ar adulmeca; în plus, poate apărea laringospasm cu aspirarea secrețiilor într-o cale respiratorie deja obstrucționată, situație care poate duce copilul la stop cardiorespirator.

7. DIAGNOSTIC

Se stabilește prin detectarea la examenul fizic a unei epiglote edematoase de culoare roșu-cireș și cu grade diferite de obstrucție

; dacă pacientul este intubat, se recomandă prelevarea unei probe de epiglotă pentru cultură, precum și pentru hemoculturi.

8. DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

- Traheită bacteriană.
- Uvulită.
- Amigdalită acută.
- Abces peritonsilar.
- Difterie.
- Corp străin.
- Laringotraheobronșită acută (crup).

9. TRATAMENT

Copilul nu trebuie lăsat să plângă, deoarece acest lucru poate precipita obstrucția căilor respiratorii; dacă este posibil, evitați prelevarea de probe de sânge, dezbrăcarea pacientului, examinarea faringelui, separarea copilului de părinți și efectuarea de venipuncturi.

Este importantă stabilizarea căilor respiratorii în comun de către pediatru, otorinolaringolog și anestezist într-o sală de operație sau în secția de terapie intensivă.

10. UTILIZAREA ANTIBIOTICELOR

Dacă Hib este considerat organismul cel mai frecvent implicat și având în vedere că acest organism produce beta-lactamaze, se recomandă utilizarea unui antibiotic stabilizator de beta-lactamază, cum ar fi o cefalosporină de generația a treia; de exemplu, ceftriaxonă sau cefotaximă, 100 mg/kg/zi, sau ampicilină-sulbactam, 200 mg/kg timp de 10 zile. Administrarea de steroizi sistemici este controversată, iar extubarea se realizează de obicei în 48 până la 72 de ore.

11. COMPLICAȚII

Epiglotita poate duce la infecții în diferite părți ale corpului, cum ar fi meningita, pneumonia, adenita cervicală , pericardita, artrita septică și otita medie.

12. PREVENȚIE

Contactele pacienților trebuie tratate profilactic cu rifampicină, 20 mg/kg/zi.

Toți copiii trebuie să primească trei doze de vaccin pentavalent la vârsta de 2, 4 și 6 luni, conform calendarului național de vaccinare din Mexic.

LITERATURĂ

Bell CM, Redelmeier DA. Mortalitatea în rândul pacienților internați în spitale în weekend, comparativ cu zilele lucrătoare. *N Engl J Med,* 2001;345:663-668.

Booy R, Heath PT, Slack MP, Begg N, Moxon ER. Eșecuri vaccinale după - imunizarea primară cu vaccin conjugat *Haemophilus influenzae* tip b fără rapel. *Lancet,* 1997;349:1197-202.

Breukels MA, Jol-Van Der Zijde E, Van Tol MJ, Rijkers GT. Concentrația și aviditatea anticorpilor *anti-Haemophilus influenzae* tip b (Hib) în probele de ser obținute de la pacienți pentru care vaccinarea Hib a eșuat. *Clin Infect Dis,* 2002;34:191-7.

Breukels MA, Spanjaard L, Sanders LA, Rijkers GT. Caracterizarea imunologică a eșecului vaccinului conjugat *cu Haemophilus influenzae* tip b la sugari. *Clin Infect Dis* 2001;32:1700-5.

Centrele pentru Controlul și Prevenirea Bolilor. Progrese către eliminarea bolii *cu Haemophilus influenzae* de tip b în rândul sugarilor și copiilor: Statele Unite, 1987-97. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1998;47:993-8.

Chan KO, Pang YT, Tan KK. Epiglotita acută în zonele tropicale: este o boală a adulților ? *J Laryngol Otol* 2001;115:715-718.

Cumming C. Otorinolaringologie, chirurgie cervicală. En: Cumming C, Krause C, Garpenholt O, Hugosson S, Fredlund H, Bodin L, Olcen P. Epiglotita în Suedia înainte și după introducerea vaccinului împotriva *Haemophilus influenzae* tip b. *Pediatr Infect Dis J,* 1999;18:490-493.

Heath PT, Booy R, Griffiths H, Clutterbuck E, Azzopardi HJ, Slack MP *și alții.* Factori de risc clinici și imunologici asociați cu eșecul vaccinului conjugat *împotriva Haemophilus influenzae* tip b în copilărie. *Clin Infect Dis* , 2000;31:973-80.

Heath PT, Mcvernon J. Experiența vaccinului Hib în Regatul Unit. *Arch Dis Child,* 2002;86:396-9.

Holmes SJ, Granoff DM. Biologia eșecului vaccinării împotriva *Haemophilus influenzae* tip b . *J Infect Dis,* 1992;154:5121-8.

Johnson PD, Hanlon M, Isaacs D, Gilbert GL. Răspunsuri diferite ale anticorpilor la *Haemophilus influenzae* tip b după meningită sau epiglotită. *Epide miol Infect,* 1996;116:21-6.

Kayhty H, Peltola H, Karanko V, Makela PH. Nivelul protector al anticorpilor serici împotriva polizaharidelor capsulare ale *Haemophilus influenzae* tip b. *J Infect Dis,* 1983;147:1100.

Kwiatkawski D. Susceptibilitate la infecții. *Br Med J* 2000;321:1061-5.

Lagos R, Horwitz I, Toro J, San Martin O, Abrego P, Bustamante C, *et al.* Vaccinarea selectivă la scară largă, post-autorizare, a sugarilor chilieni cu vaccin conjugat PRP-T: caracter practic și eficacitate în prevenirea infecțiilor invazive cu *Haemophilus influenzae* de tip b. *Pediatr Infect Dis J,* 1996;15:216-22.

Lalinde M, Casado J, Riaza M, Martínez de Azagra A. Epiglotitis aguda. Este studio de 23 de cazuri. *An Esp Pediatr,* 1999;51:543-544.

Peltola H. Boala *cu Haemophilus influenzae* de tip B la nivel mondial la începutul secolului XXI: Analiza globală a poverii bolii la 25 de ani de la utilizarea vaccinului polizaharidic și la un deceniu de la apariția conjugatelor. *Clin Microbiol Rev,* 2000;13:302-317.

Simarro E, Ruiz J, Gomez J, Ortega MG, Vicente C, Martinez L, Perez J. Infecții *cu Hae mophilus influenzae* la copiii cu vârsta sub 5 ani în comunitatea Murcia în perioada 1992-1999. *Enferm Infecc Microbiol Clin,* 2000;18(7):325-328.

Strod RH, Friedman NR. O actualizare privind afecțiunile inflamatorii ale căilor respiratorii pediatrice: epiglotită, crup și traheită. *Am J Otolaryngol,* 2001;22:268-275.

Takala AK, Santosham M, Almeido-Hill J, Wolff M, Newcomer W, Reid R, *și alții* . Vaccinarea cu vaccin conjugat proteic meningococic *Haemophilus influenzae* tip b reduce purtătorul orofaringian de *Haemophilus influenzae* tip b la copiii amerindieni. *Pediatr Infect Dis J,* 1993;12:593-9.

Tanner K, Fitzsimmons G, Carrol ED *și colab* . Epiglotita *cauzată de Haemophilus influenzae* tip b ca și cauză a obstrucției acute a căilor respiratorii superioare la copii. *BMJ* , 2002;325:1099-1101.

Watt JP, Levine OS, Santosham M. Reducerea globală a bolii Hib: care sunt următorii pași? Lucrările întâlnirii de la Scottsdale, Arizona, 22-25 septembrie 2002. *JPediatr,* 2003;143:S163-87.

CAPÍTULO 20

Papilomatoza respiratorie recurentă

Dr. Antonio Luévanos Velázquez / Dr. Pedro Antonio Martínez Arce

Conținut

- 1. Introducere
- 2. Istorie
- 3. Sinonimie
- 4. Epidemiologie
- 5. Agent infecțios
- 6. Histologie
- 7. Patogenie
- 8. Demonstrații
- 9. Proceduri recomandat
  - 9.1 Istoric clinic
  - 9.2 Explorare fizică
- 10. Tratament
- 11. Monitorizare și recomandări
- Literatură

clinici

1. INTRODUCERE

Virusul papiloma uman (HPV) este răspândit la nivel mondial și afectează toate populațiile, indiferent de rasă, vârstă sau sex. Acesta provoacă excrescențe recurente care pot afecta adesea pielea și membranele mucoase. Marea majoritate a leziunilor se vindecă spontan în decurs de doi ani, moment în care sistemul imunitar răspunde eficient. Cu toate acestea, unele leziuni se dezvoltă în forme papilomatoase agresive, necesitând uneori tratament chirurgical pe parcursul mai multor ani.

2. ISTORIE

Înainte ca papilomatoza să apară în literatura medicală , mulți pacienți muriseră deja din cauza acestei afecțiuni până în secolul al XIX-lea. Horace Green, creditat cu publicarea primului manual de otorinolaringologie din Statele Unite, a descris tratamentul a 11 pacienți cu leziuni laringiene, pe care le-a numit „polipi", folosind termenul *„cvasi* -flori" sau excrescențe pentru a descrie două dintre cazurile sale la adulți. El a tratat aceste leziuni prin fulgurație cu soluții de nitrat de argint în faringe. În acel secol, odată cu apariția laringoscopului, diagnosticele au devenit mai precise, iar tratamentul a devenit posibil. Czemark, un otorinolaringolog maghiar, a descris în detaliu constatările la pacienții cu afectare laringiană atât la copii, cât și la adulți. În 1880, Mackenzie, în manualul său „ *Boli ale laringelui, faringelui și traheei",* a descris aspectul laringoscopic pe care l-a numit „paillomata". Până în 1897, într-un manual care discuta despre papilomul laringian, autorul recomanda tratamentul cu caustice, sanguina și belladonă, rezervând tratamentul chirurgical doar pentru cazurile de obstrucție a căilor respiratorii, deoarece considera că această abordare creștea recurența papiloamelor.

În 1923, Chevalier Jackson a împărțit papilomatoza respiratorie recurentă (RRP) într-o formă agresivă și una non-agresivă, iar aproape în același timp a fost documentată natura infecțioasă a acestei boli (Fig. 20-1; vezi insertul color).

Etiologia este atribuită lui Ullman, care și-a inoculat brațul cu țesut de la un băiat de șase ani cu papiloame laringiene. După trei până la cinci luni, a detectat prezența mai multor negi mici și plați.

Ulterior, agentul a fost vizualizat folosind microscopia electronică în veruci umane, determinându-se astfel structura sa: ADN helicoidal. Crawford și Crawford l-au detectat în preparatele de HPV, iar ulterior a fost publicată clasificarea pe subtipuri de HPV și izolarea noilor tipuri. Au fost raportate aproape 130 de tipuri de HPV, dintre care doar o treime sunt capabile să producă leziuni orale, genitale sau laringiene. Dintre acestea, tipurile 6, 11 și 16 predomină în aceste cazuri, iar tipurile 6 și 11 sunt cea mai frecventă cauză a verucilor genitale; tipul 11 este mai probabil să evolueze spre un traiect obstructiv al tractului respirator.

 Apare mai devreme și este cea care duce cel mai frecvent la traheostomie.

3. SINONIMIE

- Papilomatoza respiratorie.
- Papilomatoza laringiană.
- Papilomatoza respiratorie recurentă.
- Papilomatoza juvenilă.

4. EPIDEMIOLOGIE

RRP afectează persoane de toate vârstele; cel mai tânăr pacient raportat în literatura de specialitate avea o zi după naștere, iar cel mai în vârstă avea 84 de ani. Se estimează că în Statele Unite apar anual 2.300 de cazuri.

Se estimează că în Statele Unite, polineuropatia respiratorie recurentă (RRP) apare în 1.500 până la 2.500 de cazuri noi la copii, cu o incidență de 4,3 la 100.000. Un studiu danez anterior a estimat incidența la 3,6 la 100.000 de cazuri. Această boală generează cheltuieli de 109 milioane de dolari pentru tratamentul chirurgical numai la pacienții pediatrici în fiecare an în SUA, cu aproximativ 16.597 de proceduri efectuate anual.

Diagnosticul se pune cel mai frecvent între vârstele de doi și patru ani, iar în 75% din cazuri înainte de vârsta de cinci ani. Copiii diagnosticați înainte de vârsta de trei ani au o probabilitate de trei până la șase ori mai mare de a fi supuși la până la patru proceduri chirurgicale pe an pentru această afecțiune și de aproape două ori mai mare de a avea două zone afectate, comparativ cu copiii diagnosticați la vârste mai înaintate. La adulți, perioada de vârf de detectare este între 20 și 40 de ani, cu o ușoară predominanță masculină, deși distribuția pe sexe este foarte similară la copii; în plus, nu există nicio diferență în frecvența procedurilor chirurgicale în funcție de sex sau vârstă.

În Statele Unite, aproximativ un milion de cazuri de papilomavirus genital sunt raportate anual, cel mai adesea sub formă de condiloame acuminate. La femei, vulva și colul uterin pot fi afectate. HPV este prezent la 25% dintre femeile de vârstă reproductivă și până la 43% dintre tinerele studente și este detectat clinic la doar 1,5 până la 5% dintre femeile însărcinate.

5. AGENT INFEȚIOS

Au fost descoperite aproximativ 130 de tipuri de HPV, dintre care doar o treime pot provoca leziuni orale, genitale sau laringiene. Tipurile 6, 11 și 16 sunt cele mai frecvente în aceste cazuri. HPV este un virus ADN mic, oncogen, cu o capsidă icosaedrică cu 20 de laturi și o moleculă de ADN circulară, bicatenară, cu 7.900 de perechi de baze, aparținând familiei *Papovaviridae.*

Până în anii 1900, HPV a fost suspectat, dar nu a fost confirmat ca agent cauzal al papilomatozei respiratorii recurente (RRP), în mare parte din cauza incapacității de a cultiva virusul și a eșecului de a demonstra particule virale consistente în leziunile papilomului prin utilizarea microscopiei electronice sau determinarea anticorpilor virali HPV.

Astăzi, prin testarea ADN-ului, a fost detectat în aproape fiecare papilom studiat. Există 86 de genotipuri ale acestui virus, dintre care unele sunt asociate cu forme benigne (risc scăzut: 6 și 11) și sunt mai frecvent implicate la copii, iar altele cu un risc mai mare de tumori maligne.

Tipul 6 este mai agresiv decât tipul 11 în populația pediatrică; cu toate acestea, majoritatea publicațiilor menționează tipul 11 ca având cea mai agresivă și severă evoluție clinică. Numeroase studii indică faptul că tipul 11 afectează celulele epiteliale și provoacă veruci anogenitale și cutanate, precum și cancer de piele, anal și cervical. Atât tipul 6, cât și tipul 11 sunt responsabile pentru 80 până la 90% din leziunile condilomatoase și au fost documentate în 100% din leziunile bolii inflamatorii pelvine recurente (RIDD). Codurile funcțiilor lor, în special pentru HPV-16, au fost studiate pe baza proprietăților genotipului său, care are trei regiuni: o regiune superioară reglatoare și alte două denumite în funcție de faza infecției în care sunt exprimate: (E) precoce și (T) tardiv.

Genele T sunt implicate în reacțiile genomului viral (E1-E2), care interacționează cu filamentele intermediare (E4) ale celulelor gazdă, desfășurând activități de transformare (E5-E6-E7). Funcția genei (E3) este necunoscută. Cele mai puternice oncogene (E6-E7) sunt capabile să transforme celulele epiteliale *in vitro.*

Aceste oncoproteine accelerează proliferarea celulelor infectate prin afectarea funcției genelor supresoare tumorale p53 respective, precum și a pRb (gena retinoblastomului). Cele două gene din regiunea (L) (L1 și L2) codifică proteine structurale virale și afectează celulele epiteliale aflate în diviziune.

6. HISTOLOGIE

HPV formează mase pedunculate cu proiecții degitoide de epiteliu scuamos stratificat nekeratizat, susținute de un centru bogat vascularizat de stromă de țesut conjunctiv. Diferențierea celulară apare anormală, cu alterarea expresiei și producției de keratină. Natura atipică a acestei caracteristici sugerează că ar putea fi un semn de premalignitate.

Cele mai frecvent afectate zone sunt nazofaringele; suprafața palatului moale; linia mediană a suprafeței laringiene a epiglotei; suprafața inferioară a corzilor vocale ; și carina. Alte zone afectate includ esofagul, cavitatea nazală, parenchimul pulmonar, cavitatea bucală și alte zone ale capului și gâtului.

La pacienții supuși traheostomiei, leziunile se găsesc în traheea medio-toracică, considerate joncțiuni scuamociliare. Aceste leziuni pot fi pedunculate și sesile sau pot apărea ca grupuri exofitice neregulate.

7. PATOGENIE

Papilomatoza provoacă frecvent leziuni exofitice la nivelul tractului respirator. Este o afecțiune benignă, dar cu un risc ridicat de morbiditate și mortalitate din cauza compromiterii căilor respiratorii și a transformării maligne. Uneori necesită intervenție chirurgicală prelungită și extinsă, care provoacă adesea suferințe emoționale și fizice pacientului.

A afectat deja familiile acestora. Unele referințe o menționează ca fiind cea mai frecventă neoplasmă benignă a laringelui și a doua cea mai frecventă cauză de răgușeală la copii. Este considerată dificil de tratat din cauza recurenței și diseminării sale, în special la nivelul tractului respirator. Au fost descrise două forme:

- Juvenilă (agresivă), considerată arbitrar la pacienții sub 12 ani.
- Forma adultă (mai puțin agresivă) poate fi o reactivare a virusului care ar fi putut fi prezent de la naștere sau ar fi putut fi dobândit.

Forma agresivă se datorează în mare măsură faptului că afectează căile respiratorii mai mici în comparație cu cele ale adulților . În plus, copiii au mușchi papilari mai dezvoltați, care pot facilita o obstrucție mai mare, mai rapidă și mai agresivă.

Unii pacienți prezintă remisie spontană la sfârșitul copilăriei sau în adolescență, probabil din cauza unor factori endocrini sau imunologici. La alții, boala persistă până în adolescență și la vârsta adultă, iar în aceste cazuri poate apărea o reducere treptată a severității, necesitând mai puține proceduri diagnostice sau chirurgicale. Forma juvenilă, în special cea care începe în copilărie și persistă până la vârsta adultă, prezintă un risc mai mare de transformare malignă.

Tablourile clinice tind să fie mai agresive în forma pediatrică sau juvenilă decât în cea adultă; în cea din urmă, transmiterea a fost asociată cu contactul oro-genital. În forma pediatrică, studiile retrospective au demonstrat transmiterea perinatală; de exemplu, studiul Kashima a constatat o asociere între mamele tinere care nasc primul copil pe cale vaginală și un istoric de veruci genitale în până la 34% din cazuri, sugerând că acest grup ar avea un travaliu mai lung și, prin urmare, un grad mai mare de expunere la virus și, în consecință, la infecție.

În cazul leziunilor materne evidente, riscul de a dezvolta RRP este de 231,4 ori mai mare, iar la mamele cu un travaliu mai lung de 10 ore, riscul de a dezvolta RRP este de două ori mai mare.

În 1923, Chevalier Jackson a împărțit RRP în forme agresive și non-agresive, iar aproape în același timp a fost documentată natura infecțioasă a papilomatozei respiratorii recurente.

O explicație este că condiloamele vaginale se dezvoltă cu o rată foarte mare în timpul sarcinii și există un caz raportat de PRR la o mamă cu rezultat fatal în timpul sarcinii, deoarece avusese un caz de papilomatoză cu cincisprezece ani mai devreme.

În plus, se sugerează că mamele cu leziuni nou dobândite sunt mai predispuse la răspândirea virusului în leziuni, ceea ce explică incidența ridicată observată la copiii mamelor tinere cu resurse socioeconomice mai mici, un grup care are și o frecvență mai mare a bolilor cu transmitere sexuală (BTS).

HPV a fost detectat din secrețiile nazofaringiene la 30% dintre copiii expuși la acesta în timpul nașterii; cu toate acestea, doar un procent mic dintre cei infectați vor dezvolta simptome. De asemenea, a fost detectat la 6,8% dintre sugarii născuți prin cezariană. Aceste cazuri s-au dovedit a fi mai severe, iar în 100% din aceste cazuri, mamele au prezentat o ruptură anterioară a membranelor. Imunitatea pacientei, timpul, durata și progresia expunerii, precum și traumatismul local sunt considerate factori importanți în dezvoltarea acestor afecțiuni. Shah estimează că doar unul din 400 de sugari născuți din mame cu leziuni condilomatoase active care nasc vaginal va dezvolta tulburarea; cu toate acestea, nu există dovezi că toate femeile cu leziuni active ar trebui protejate prin cezariană.

Într-un studiu PCR-ADN, HPV a fost detectat în mucoasa respiratorie, care a apărut chiar normal la copiii cu remisiuni complete; a atins chiar 20 până la 23% dintre pacienții cu polipi nodulari ai corzilor vocale și până la 8 până la 54% dintre carcinoamele fără papilomatoză respiratorie preexistentă.

În mod similar, într-un studiu efectuat pe 50 de pacienți care au suferit o amigdalectomie, ADN-ul HPV a fost detectat în 2% din țesutul îndepărtat, iar într-un alt studiu în 8,5%. În ambele studii, pacienții nu aveau antecedente de papilomatoză.

Implantarea iatrogenă de HPV trebuie întreruptă din cauza deteriorării regiunilor adiacente unei zone papilomatoase scuamoase la expunerea la traume repetate, ceea ce poate provoca înlocuirea acesteia cu epiteliu neciliat, creând o juxtapunere scuamociliară iatrogenă, un exemplu frecvent atunci când cazurile de mai sus sunt cauzate de reflux gastroesofagian (RGE), ceea ce duce la un număr mai mare de complicații și la necesitatea unui tratament chirurgical.

Holland a raportat cazul a 12 pacienți diagnosticați cu reflux gastroesofagian prin monitorizarea pH-ului; dintre aceștia, 72% au dezvoltat afectare glotică fără tratament. Prin urmare, terapia antireflux este recomandată oricărui pacient, inclusiv celor supuși unei intervenții chirurgicale pentru insuficiență respiratorie laringiană, pentru a preveni complicațiile la nivelul acestor țesuturi, cum ar fi stenoza.

Se menționează că există posibilitatea unor anomalii care predispun la PRR, în special modificări ale raportului CD4/CD8 și răspuns alterat la mitogeni la unii pacienți , care au demonstrat chiar un număr mai mare de situsuri afectate de HPV, precum și recurențe și anomalii ale funcției NK, ceea ce în alte cazuri nu înseamnă constatări definitive.

Pacienții cu imunodeficiență a celulelor T, în special cei cu celule T CD4+, sunt predispuși la dezvoltarea unor manifestări cutanate și genitale roșii. Acest lucru contribuie nu numai la gradul de deficiență, ci și la gradul de disfuncție al acestor celule. Celulele T de la pacienții cu detectare rapidă recurentă a antigenului (RRD) au niveluri crescute de celule T CD8+ și CD28-.

8. MANIFESTĂRI CLINICE

HPV este, de asemenea, cauza multor infecții anogenitale și laringiene detectate la orice vârstă, de la copilărie până la preadolescență, rezultate prin transmitere non-sexuală și dobândite perinatal sau postnatal. S-a observat că mulți copii de peste doi ani îl dobândesc perinatal; se poate transmite și transplacentar (hematogen) prin lichidul amniotic.

 în timpul sarcinii și în momentul nașterii la expunerea la leziuni cervicale sau genitale; prin autoinoculare sau transmitere de materiale fomite sau din surse HPV mucocutanate non-genitale. Pe de altă parte , este întotdeauna necesar să se facă distincția între această posibilitate și cea a transmiterii prin abuz sexual la copii, motiv pentru care există încă dezbateri pe această temă.

Tabloul clinic asociat cu PRR este legat de obstrucția căilor respiratorii. Nu este surprinzător faptul că pacienții cu PRR sunt uneori diagnosticați greșit ca având astm, laringotraheobronșită sau bronșită cronică.

Cea mai frecventă manifestare este răgușeala progresivă și detresa respiratorie. Cu toate acestea, orice copil cu simptome precum modificări ale vocii, obstrucția căilor respiratorii sau laringotraheobronșită recurentă necesită laringoscopie pentru a exclude prezența unui neoplasm asociat cu pneumotoraxul respirator recurent (RRP), spre deosebire de adolescenți, la care modificările vocii sunt o parte normală a pubertății.

Trebuie acordată atenție aici prezenței stridorului , care este al doilea semn cel mai frecvent detectat ca „zgomot inspirator".

La copiii mici, se prezintă mai rar ca tuse cronică sau pneumonie recurentă, cu creștere slabă în greutate și înălțime, precum și dispnee, disfagie și evenimente respiratorii severe însoțite de tuse cronică. O constatare importantă pot fi constatările imagistice care sugerează obstrucția căilor respiratorii superioare. Durata manifestărilor menționate anterior poate varia, iar diagnosticele greșite sunt frecvente, cel mai frecvent alergii, noduli vocali și bronșită. Ocazional, aceleași simptome și constatări pot să nu fie detectate până când nu apare detresă respiratorie din cauza obstrucției căilor respiratorii de către un papilom.

Pacienții mai tineri sunt mai predispuși la forme severe, frecvente și extinse ale bolii; tot ei sunt cei care necesită adesea o traheostomie, deși uneori aceasta afectează căile respiratorii distale , făcând-o ineficientă în aceste cazuri. Unii cred că această procedură poate activa infecția sau o poate răspândi la nivelul tractului respirator inferior. Anumite studii au detectat dezvoltarea de papiloame la 50% dintre pacienții care au fost supuși acestei proceduri, iar 21% dintre acești pacienți au necesitat chiar o traheostomie pentru perioade lungi de timp.

În aceste cazuri, precum și în leziunile papilomatoase subglotice, acestea au fost asociate și cu un risc mai mare de diseminare la nivelul traheei distale; atunci când inserarea canulei de traheostomie nu poate fi amânată, aceasta trebuie îndepărtată cât mai curând posibil.

Ceva similar se întâmplă și cu pacientul cu bronhodisplazie care necesită intubație prelungită, care prezintă și un risc ridicat de a dezvolta RRP.

La 30% dintre copii și la aproximativ 16% dintre adulți cu PRR se detectează diseminare extralaringiană, caz în care cele mai afectate locuri sunt cavitatea bucală, traheea și bronhiile; toate acestea sunt legate de starea imunocompetenței, deoarece atât copiii, cât și adulții cu imunodeficiențe primare sau dobândite (HIV), aflați sub tratament imunosupresiv sau post-transplant de organe, au fost identificați cu PRR .

Decesul pacienților cu această afecțiune este legat de frecvența complicațiilor chirurgicale sau de progresia distală a afecțiunii, în special în perioada neonatală; această relație este asociată cu un risc ridicat de a necesita o traheostomie și un rezultat fatal.

9. PROCEDURI RECOMANDATE

9.1 Dosar medical

Întrebările și repetarea întrebărilor trebuie făcute cu privire la semnele și simptomele , cum ar fi stridorul persistent sau progresiv cu dezvoltarea detresei respiratorii, care sunt cele mai consistente cu prânzul reflex la copii.

Se vor căuta, de asemenea, informații privind momentul evoluției, precum și antecedentele de traumatisme ale căilor respiratorii; de exemplu: traheostomie anterioară, intubație în perioada neonatală și caracteristicile plânsului.

Accentul trebuie pus pe antecedentele de răgușeală , deoarece acest lucru este foarte precis în raport cu mecanica laringiană, deși în anumite ocazii leziunea ar putea fi localizată în alte locuri decât corzile vocale, ceea ce poate însemna că, atunci când apare, poate fi o descoperire târzie.

Calitatea vocii poate oferi indicii limitate despre etiologie , deși vârsta de debut a acestor modificări, viteza de progresie, istoricul traumatismelor căilor respiratorii, intervențiile chirurgicale și prezența episoadelor anterioare de detresă respiratorie și cardiacă pot fi de o semnificație și o importanță mai mare.

O voce „răgușită" sugerează o leziune subglotică; o voce „spărtă" indică afonie; o voce „răgușită" sugerează o leziune glotică, dar stridorul se poate referi atât la o leziune glotică, cât și la una subglotică.

Pentru diagnosticarea depresiei respiratorii recurente (DRR) , pot fi menționate și simptome asociate, cum ar fi dificultăți de hrănire, alergii, abuz vocal și, în unele cazuri, anomalii congenitale. Trebuie luate în considerare și diagnostice alternative, cum ar fi nodulii corzilor vocale, paralizia corzilor vocale, chisturile subglotice, hemangioamele subglotice și stenoza subglotică. Nu toți copiii cu răgușeală necesită investigații, dar cei cu răgușeală, detresă respiratorie, tahipnee, scăderea intrării de aer, tahicardie și cianoză în timpul hrănirii justifică vizualizarea laringelui.

9.2 Examen fizic

O atenție deosebită trebuie acordată detresei respiratorii și trebuie observate și dilatarea nasului, utilizarea mușchilor accesorii ai gâtului și toracelui și hiperextensia gâtului pentru a îmbunătăți oxigenarea. Auscultația cu un stetoscop este, de asemenea, importantă pentru a localiza locul obstrucției prin ascultarea respirației pe nas, cu gura deschisă și din gât și torace. Atunci când este detectată, aceasta este denumită prezența unui stridor inspirator „muzical".

În aceste cazuri, este foarte recomandat să se efectueze examinarea într-un loc în care este disponibil echipament de bază.

obstrucției căilor respiratorii, pentru a efectua o traheostomie, dacă este necesar.

În majoritatea cazurilor, diagnosticul se poate pune prin nazofaringoscopie sau laringoscopie cu echipament cu fibră optică; aceasta trebuie efectuată sub sedare sau anestezie și necesită explorarea atentă a nazofaringelui, orofaringelui, hipofaringelui și regiunii supraglotice și glotice, ceea ce va ajuta la obținerea unei idei despre severitatea leziunilor și, dacă este cazul, despre importanța tratamentului de urmat.

10. TRATAMENT

Odată pus diagnosticul, medicul curant trebuie să stabilească urgența cu care trebuie efectuată debridarea papilomului, deoarece în prezent nu există nicio metodă disponibilă care să eradicheze complet HPV-ul. Chiar dacă se suspectează că după îndepărtarea țesutului neoplastic, HPV-ul poate persista în țesutul adiacent, ceea ce ar putea provoca recidive în timp. Prin urmare, scopul va fi de a minimiza extinderea leziunilor pentru a îmbunătăți permeabilitatea căilor respiratorii și calitatea vocii, având grijă să se protejeze corzile vocale pentru a permite intervale mai lungi între procedurile chirurgicale.

În mod similar, este adesea mai bine să se efectueze procedurile înainte de apariția unei obstrucții evidente, reducând astfel potențialele complicații ale intervenției chirurgicale în sine, datorate unui proces evident obstructiv. Utilizarea luminii laser cu dioxid de carbon ($CO2$) a făcut posibilă îndepărtarea unei cantități mai mari de țesut deteriorat fără a provoca leziuni secundare sau adiacente. O analiză recentă realizată de un grup de otorinolaringologi pediatri a constatat că tehnica de microdebridare oferă rezultate chiar mai bune decât tehnicile laser; de asemenea, a demonstrat un risc mai mic de deteriorare a țesutului adiacent, iar în același grup de pacienți a existat o rată de recurență de până la doi ani, ceea ce o poziționează ca o bună opțiune terapeutică. Cu toate acestea, în ciuda diferitelor tehnici studiate, este important de menționat că majoritatea pacienților diagnosticați înainte de vârsta de trei ani pot necesita cel puțin cinci proceduri în timpul copilăriei și, în unele cazuri, mai mult de zece intervenții pe parcursul vieții.

Există terapii suplimentare față de procedura chirurgicală, care sunt efectuate de la caz la caz, chiar și după ce s-a stabilit o traheostomie. Deoarece unii pacienți dezvoltă o obstrucție rapidă în ciuda procedurii și necesită adesea până la patru intervenții pe an sau dezvoltă leziuni adiacente cu creștere rapidă, următoarele opțiuni terapeutice sunt de remarcat:

Cidofovir. Un analog nucleozidic care a demonstrat activitate împotriva familiei de herpesvirusuri și a fost aprobat de FDA pentru utilizare în retinita secundară cu citomegalovirus; cu toate acestea, este un medicament care trebuie administrat prin injectare la locul leziunilor, ceea ce face dificilă gestionarea la pacienții pediatrici. S-a demonstrat că acest medicament induce apoptoza în celulele infectate cu HPV.

Interferon. Mecanismul său de acțiune constă în blocarea replicării ARN-ului și ADN-ului viral prin modificarea - peretelui celular cu enzime, făcându-l mai puțin vulnerabil la penetrarea virală. Regimul recomandat este de cinci milioane de unități pe metru pătrat de suprafață corporală, o dată pe zi timp de 28 de zile și ulterior de trei ori pe săptămână timp de șase luni. Dacă pacientul tolerează medicamentul, doza poate fi redusă la trei milioane de unități pe metru pătrat de suprafață corporală de trei ori pe săptămână. Reacțiile adverse acute ale terapiei pot include febră, dureri musculare, frisoane, dureri de cap și greață, care pot scădea pe măsură ce tratamentul progresează. Există și reacții adverse cronice, cum ar fi creșterea transaminazelor, trombocitopenie, erupții cutanate, căderea părului și alopecie. Aceste efecte sunt mai puțin frecvente în cazul interferonului recombinant.

Alte tratamente includ următoarele:

a) Terapia fotodinamică, bazată pe transferul de energie către un medicament fotosensibil.
b) Indol-3-carbinol (I3C), un supliment alimentar neaprobat pentru consumul uman, dar care se găsește în cantități mari în unele legume; a fost utilizat în experimente pe animale pentru a inhiba creșterea papilomavirusului uman.
c) Ribavirina, care în unele studii legate de tratamentul papilomatozei agresive s-a dovedit a favoriza un timp mai lung pentru reintervenția chirurgicală.
d) Aciclovir, utilizat în principal ca terapie adjuvantă pentru infecțiile mixte cu alte virusuri, în special virusul herpes.
e) proteine *Mycobacterium bovis* , BCG și E7, proteina HPV.
f) Vaccinul HPV recombinant, introdus recent (2005). Nu există dovezi din studii clinice care să demonstreze un rol atât de important ca terapia adjuvantă; cu toate acestea, se observă că, conținând două tipuri de virus (6 și 11) care afectează pielea și mucoasele, acesta poate face parte dintr-o recomandare de prevenire a leziunilor cauzate în principal de aceste două tipuri.

11. MONITORIZARE ȘI RECOMANDĂRI

În ciuda multiplelor opțiuni, în prezent nu există un regim de tratament care să garanteze o vindecare completă pentru papilomatoza respiratorie recurentă; cu toate acestea, este important de subliniat că, la diagnosticarea unui pacient cu această afecțiune, este crucial să se discute cu familia opțiunile terapeutice disponibile și rata lor de recurență, deoarece pacientul va necesita probabil consultații și controale multiple pentru a monitoriza progresia bolii, a gestiona complicațiile frecvente și a primi sprijin pentru logopedie și tratamentul refluxului gastroesofagian.

LITERATURĂ

Armstrong LR, Derkay CS, Reeves WC. Rezultate inițiale ale Registrului Național pentru papilomatoza respiratorie recurentă cu debut juvenil. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg,* 1999;125:743-748.

Bosch FX, Manos MM, Munoz N *și alții.* Prevalența virusului papiloma uman în cancerul de col uterin: o perspectivă mondială: Studiu biologic internațional privind cancerul de col uterin. *J Natl Cancer Inst,* 1995;87:796-802.

Cole RR, Myer CM, Cotton RT. Traheotomie la copii cu papilomatoză respiratorie recurentă. *Head Neck,* 1989;11:226-230.

Craig S. Papilomatoză respiratorie recurentă. *Laryngoscope,* 2001;111:57-69.

Cummins MM, Koufman JA. Reflux și papiloame laringiene recurente. 2000 (trimis). En: Lindeberg H, Elbrond O. Papiloame laringiene: epidemiologia într-o subpopulație daneză: 1965-1984. *Clin Oto laryngol* , 1991;15:125-131.

Derkay CS, Smith RJ, McClay J *și alții.* Tratamentul cu HsPE7 al papilomatozei respiratorii recurente pediatrice; rezultate finale ale unui studiu clinic deschis. *Ann Otol Rhinol Laryngol,* 2005;114:730-7.

Derkay CS. Papilomatoză respiratorie recurentă. *Laryngoscope,* 2001;111: 57-

69.

Derkay CS. Grup de lucru privind papilomul respirator recurent. Un raport preliminar. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg,* 1995;121:1386-91.

Holland BW, Koufman JA, Postma GN, McGuirt WF, Jr. Reflux laringofaringian și formarea unei pânze laringiene la pacienții cu papiloame respiratorii recurente pediatrice. *Laryngoscope,* 2002;112:1926-1929.

Maija L. Virusul papiloma uman în laringe. *Laryngoscope,* 2002;112:700-07.

Mammas I. Virusul papiloma uman în țesuturile amigdaliene și adenoide hiperplazice la copii. *Pediatr Infect Dis J,* 2006;25:1158-1162.

Mc Glennen RC, Adams GL, Lewis CM, Farasa J, Ostron RS. Studiu pilot privind riba virina pentru tratamentul papilomatozei laringiene. *Head Neck,* 1993;15:504-13.

Newfield L, Goldsmith A, Bradow HL, Auborn K. Metabolismul estrogenului și tumorile laringiene induse de papilomatoză prin chimioprofilaxie cu indol-3-cardinol. *Anticancer Res,* 1993;13;337-41.

Pasquale K, Wiatrak B, Wooley A, Lewis L. Microebrider vs. îndepărtarea cu laser CO_2 a papilomatozei respiratorii recurente: o analiză prospectivă. *Laryngoscope* , 2003;113:139-43.

Patel N, Rowe M, Tunkel D. Tratamentul papilomatozei respiratorii recurente la copii cu microdebrider. *Ann Otol Rhinol Laryngol,* 2003;112:7-10.

Pou AM, Rimell FL, Jordan JA *și colab.* Papilomatoza respiratorie la adulți; tipul de papilomavirus uman și coinfețiile virale ca predictor al prognosticului. *Ann Otol Rhinol Laryngol,* 1995;104:758-62.

Richardson H, Kelsall G, Tellier P *și colab.* Istoricul natural al infecțiilor cu papilomavirus uman specific tipului la studentele universitare. *Cancer - Epidemiol Biomarkers Prev,* 2003;12:485-490.

Rosen CA, Woodson GE, Thompson JW, Bradlow HL. Rezultate preliminare ale utilizării indol-3-carbinolului pentru papilomatoza respiratorie recurentă. *Otolaryngol Head NeckSurg,* 1998;118:810-25.

Schraffs S, Derkay CS, Burke B, Lawson L. Membri ai Societății Americane de Otorinolaringologie Pediatrică. Experiență în cazul paropilomatozei respiratorii recurente și utilizarea terapiei adjuvante. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg,* 2004;130:1039-42.

Shikowitz MJ, Abramson AL, Steinmberg BM *și alții.* Studiu clinic al terapiei fotodinamice cu clor mezo-tetra (hidroxi-fenil) pentru papilomatoza respiratorie. *Arch Otolaryngol Head NeckSurg,* 2005;131:99-105.

Sinclair KA, Woods CR, Kirse DJ, Sara H. Infecții anogenitale și ale tractului respirator cu papilomavirus uman la copii: vârstă, sex și potențială transmitere prin abuz sexual. *Pediatrics* , 2005;116;815-825.

Sisk J. Prezența ADN-ului papilomavirusului uman în specimenele de amigdalectomie. *Laryngoscope* , 2006;116:1732-74.

Snoeck R, Wellens W, Desloovere C, *și alții.* Tratamentul papilomatozei laringiene severe cu injecții intralezionale de cidofovir. *J Med Vir,* 1998;54:219-25.

Stern Y, Felipovich A, Cotton R, Segal K. Imunocompetența la copiii cu papilomatoză respiratorie recurentă: studiu prospectiv. *Ann Otol, Rhinol, Laryngol* , 2007;116(3):169-71.

Vanchiere J, Demmer G. Poliomavirusuri și papilomavirusuri umane. Autor: Feigin R, Cherry J, Demmler G, Kaplan S, eds. *Manual de boli infecțioase pediatrice* . Ediția a 5-a. Philadelphia, PA: Saunders; 2004:1809-1831.

Wiatrak B. Papilomatoza respiratorie recurentă: un studiu longitudinal care - compară severitatea asociată cu tipurile 6 și 11 de virusuri ale papilomului uman și alți factori de risc la o populație pediatrică numeroasă. *Laryngoscope,* 2004;114 (Supl. 104):1-23.

Zeitels SM, Sataloff RT. Rezecție fonomicrochirurgicală a papilomatozei glotice . *J Voice* , 1999;13:123-7.

CAPÍTULO 21

Uvulită

Dr. Ulises Reyes Gómez / Dr. Francisco Javier Ávila Cortés / Dra. Ofelia Pérez Pacheco

Conținut

- 1. Istorie
- 2. Definiție
- 3. Epidemiologie
- 4. Etiologie
- 5. Anatomie
- 6. Incidență
- 7. Patogeneză
- 8. Complicații
- 9. Diagnostic
  - 9.1 Laborator
  - 9.2 Radiologic
- 10. Diagnostic diferenţial
- 11. Tratament
- 12. Prevenirea
- 13. Caz clinic
- Literatură

1. ISTORIE

Marele anatomist Waldeyer (1836-1921) a descris ceea ce este cunoscut astăzi sub numele de inelul lui Waldeyer; această structură constă dintr-o bandă circulară de țesut limfoid care acoperă intrarea în tractul respirator și gastrointestinal. Anterior, acest inel este compus din țesut limfoid submucosal; posterior, de limbă; și lateral, de amigdalele palatine, ganglionii limfatici peritonsilari și adenoizii adiacenți orificiului faringian. În plus, inelul conține o rețea bogată de ganglioni limfatici și ganglioni limfatici cervicali regionali.

Aceste structuri limfoide reacționează frecvent la infecțiile din regiunile adiacente (hiperplazie, hipertrofie); ele contribuie în general la controlul infecțiilor, dar uneori prezintă simptome ca urmare. Un exemplu de astfel de simptome este umflarea și durerea din ganglionii limfatici cervicali anteriori, care sunt de obicei asociate cu faringita streptococică acută. Uvula nu face excepție în răspunsul său la procesele infecțioase, deoarece este compusă din mucoasă și țesut conjunctiv. Pentru a discuta despre unul dintre principalii agenți cauzatori ai uvulitei, trebuie să ne întoarcem în 1868, când Theodor Billroth a adoptat termenul de *Streptococcus (* din grecescul *streptos,* lanț, și *kokkos,* boabe) pentru cocii care formează lanțuri izolați din rănile infectate. În 1889, Ferdinand Nidal considera că streptococii din toate sursele clinice aparțineau unei singure specii, *S. pyogenes,* și că erau principala cauză a „ iritației septice a gâtului", precum și a altor boli. În 1923, A.R. Felty și A.B. Hodges a stabilit faringita acută sporadică ca o entitate specifică legată de streptococul beta-hemolitic.

În prezent, aceste microorganisme sunt clasificate ca *S. pyogenes* și sunt caracterizate prin prezența carbohidratului A, definit serologic pentru prima dată de Rebecca Lancefield în jurul anului 1930. Schema de serogrupare Lancefield distinge - grupurile de streptococi din peretele celular (numite proteine M, T și R) care permit diferențierea a peste 80 de serotipuri. Deși carbohidratul specific grupului din peretele celular nu pare a fi un factor de virulență, proteinele M sunt factori determinanți importanți ai virulenței datorită proprietăților lor antifagocitare, care stimulează dezvoltarea unei imunități de lungă durată, specifice tipului, împotriva tulpinilor care posedă proteina M omoloagă.

Cultura gâtului și a uvulei este standardul de aur pentru documentarea bacteriologică a streptococului beta-hemolitic de grup A, care implică obținerea unui exudat din spatele faringelui, peretele amigdalian și uvula, care este inoculat pe o placă care conține agar-sânge (sânge de oaie), o metodă utilizată pe scară largă în Statele Unite încă din anii 1960. Pionierii acestei practici au fost pediatrii Burtis Breese și Frank Disney, din Rochester, New York, care au început să utilizeze această tehnică în 1953.

2. DEFINIŢIE

Aceasta este o celulită acută a uvulei care provoacă eritem , edem, durere, febră și tuse seacă. Infecția acută trebuie suspectată atunci când uvula este mai inflamată decât faringele posterior la un copil febril. Principalii agenți cauzali sunt streptococul beta-hemolitic de grup A și *Haemophilus influenzae* și, mai rar, pneumococul. Diagnosticul și tratamentul precoce sunt cruciale pentru a preveni progresia către epiglotită.

3. EPIDEMIOLOGIE

Epidemiologia uvulitei este cea a celor doi agenți cauzatori cei mai frecvenți: *Streptococcus pyogenes* și *Haemophilus influenzae* tip b. Se observă la copiii și adolescenții de vârstă școlară cu vârste cuprinse între cinci și 15 ani (așa-numita grupă de vârstă streptococică în raport cu faringita) (vezi capitolul despre

faringita cauzată de acest agent). Sezonalitatea izbitoare a faringitei streptococice acute a fost identificată în principal în regiunile temperate. Vârfurile la sfârșitul iernii și începutul primăverii (vara-aprilie), cu un punct mediu în vară (iulie-august), sunt foarte tipice și strâns legate de complicația faringitei: uvulita. Factorii care contribuie la acest ciclu includ contactul crescut între copii odată ce ajung la vârsta școlară și posibilul efect al interacțiunii agenților patogeni respiratori virali intercurenți cu flora microbiană și celulele epiteliale, precum și cu factorii imunologici ai gazdei. Vârsta este, de asemenea, o caracteristică epidemiologică importantă a faringitei streptococice.

Copiii cu vârste cuprinse între cinci și zece ani prezintă cea mai mare rată de infecție, cu o frecvență mult mai mică la copiii cu vârsta de trei ani și mai mici. Unii cercetători au observat un vârf secundar în jurul vârstei de 12 ani și din nou între 18 și 20 de ani (în cazul persoanelor de vârstă militară). În general, îndepărtarea țesutului limfoid amigdalian nu este o garanție a recuperării, având în vedere apariția frecventă a amigdalei streptococice. Streptococul se transmite în principal prin contact direct cu picăturile respiratorii, mai degrabă decât prin răspândire pe calea aerului sau contaminarea obiectelor neînsuflețite (fomite). Prin urmare, transmiterea în gospodării sau săli de clasă este frecventă. Contagiozitatea este de obicei cea mai mare în faza de boală și în primele două săptămâni de la debutul infecției.

În mod similar, în grupa de vârstă *cu H. influenzae* cuprinsă între trei luni și cinci ani, au fost raportate cazuri de uvulită asociată cu epiglotită în statele New Jersey, Pennsylvania și Illinois din Statele Unite, precum și în Anglia. Infecțiile *cu S. pyogenes* și *H. influenzae* sunt mai frecvente vara și primăvara, dar ambele pot apărea în orice perioadă a anului.

Haemophilus influenzae tip b (Hib) este o bacterie care provoacă pneumonie severă, meningită și alte boli care pun viața în pericol la copiii sub cinci ani. Organizația Mondială a Sănătății (OMS) estimează că aceasta provoacă aproximativ trei milioane de cazuri de boală gravă și 400.000 de decese în fiecare an, majoritatea cauzate de pneumonie. Copiii poartă adesea bacteria în nas și gât fără a prezenta semne de boală și o transmit prin tuse sau strănut celor care sunt în contact apropiat cu ei.

4. ETIOLOGIE

Agenții cauzatori ai uvulitei includ *Haemophilus influenzae* tip b și *Streptococcus pyogenes* . Acesta din urmă este un coc Gram-pozitiv facultativ care poate forma perechi sau lanțuri. Testele biochimice utilizate pentru identificarea prezumtivă includ sensibilitatea la bacitracină și TMP/SMX (rezistență 90%). Uvulita

secundară invaziei directe a faringelui de către *S. pyogenes* sau *H. influenzae* . Ambele sunt considerate floră normală. În acest ultim caz, epiglotita este de obicei secundară diseminării directe, iar bacteriemia poate fi secundară infecției uvulei sau epiglotei; în aceste cazuri, agentul etiologic cel mai probabil este pneumococul.

În scopurile practice ale acestei analize, accentul se va pune pe *Streptococcus pyogenes,* având în vedere statutul său de cea mai frecventă cauză a uvulitei, deoarece pneumococul și *H. influenzae* sunt destul de rare. Aceste cazuri sunt acum aproape inexistente la copiii care au primit schema de vaccinare completă și actualizată în Mexic. Este important de menționat că mulți autori consideră uvulita o complicație supurativă a poate apărea concomitent cu epiglotita sau ca un loc izolat al epiglotitei.

Uvulita cauzată de *S. pyogenes* este aproape întotdeauna însoțită de faringită. Au fost documentate cazuri mai rare de pneumococ și nu au fost raportați alți agenți bacterieni sau virali în afară de acești trei.

5. ANATOMIE

Uvula este o masă mică, cărnoasă, care atârnă de **palatul moale** , deasupra rădăcinii limbii **.** Este compusă din țesut conjunctiv și membrană mucoasă, precum și din trei mușchi: tensorul veli palatini, **levatorul veli palatini** și mușchiul uvulei în sine. Acesta funcționează împreună cu restul palatului moale pentru a separa cavitatea bucală de cavitatea **nazală** și pentru a preveni - pătrunderea alimentelor și lichidelor în cavitatea nazală în timpul vărsăturilor. Uvula este o structură conică mică, care atârnă de marginea inferioară a palatului moale. Spațiul dintre părțile laterale ale palatului se numește **istmul faringian** ; este delimitat de marginea liberă a palatului moale deasupra, de limbă dedesubt și de arcurile palatine și amigdalele lateral (Fig. 21-1, vezi insertul color).

6. INCIDENŢĂ

Literatura medicală arată că infecțiile cu uvule sunt rare și nu există serii majore publicate; cu toate acestea, sunt cunoscute cazuri ocazionale. Prin urmare, nu au fost documentate date privind incidența lor.

au fost documentate și publicate două cazuri de uvulită cauzată de *S. pneumoniae* . La fiecare dintre pacienți, a existat epiglotită cauzată de infecție.

7. PATOGENIE

Faringele, laringele și traheea sunt în mod normal colonizate de coci și bacili, precum și de anaerobi, inclusiv *Streptococcus pneumoniae* , streptococul alfa-hemolitic, *Haemophilus - influenzae, Neisseria* și stafilococi coagulazo-negativi . Flora normală oferă un anumit grad de protecție împotriva bolilor infecțioase care își au originea pe suprafețele mucoase. Această protecție se manifestă prin stimularea nespecifică a sistemului imunitar, imunizarea specifică care protejează împotriva agenților patogeni cu antigene cu reacție încrucișată și rezistența la colonizarea de către alte microorganisme prin mecanisme competitive complexe (denumite colectiv interferență bacteriană sau rezistență la colonizare).

Uvulita este o celulită acută caracterizată prin edem și eritem semnificativ. Infecția uvulei poate fi
faringoamigdalitei, la fel ca abcesele peritonsilare, otita, mastoidita și osteomielita craniană. Aceste probleme, la fel ca uvulita, devin din ce în ce mai puțin frecvente la pacienții care primesc penicilină, deoarece antibioticul reduce semnificativ incidența lor.

8. COMPLICAȚII

Dacă uvulita izolată implică obstrucția unei căi respiratorii nazofaringiene, tratamentul medical singur va fi suficient pentru a produce o ameliorare clinică.

În cazurile extreme de uvulită, poate apărea obstrucția căilor respiratorii orale dacă aceasta este asociată cu epiglotită, ceea ce va produce obstrucția completă a căilor respiratorii.

9. DIAGNOSTIC

Uvulita streptococică trebuie suspectată atunci când un copil de vârstă școlară prezintă febră ușoară, faringită, dureri în gât și inflamație a uvulei. În unele cazuri, există o senzație de obstrucție sau blocaj faringian care provoacă tuse și iritații și, ocazional, salivație excesivă.

În cazurile avansate, diagnosticul se pune prin examinarea fizică a orofaringelui, care relevă o uvulă edematoasă și eritematoasă. Confirmarea se face prin izolarea *S. pyogenes* dintr-o cultură a faringelui, uvulei sau a ambelor.

Într-o analiză a cinci pacienți cu uvulită streptococică, toți s-au prezentat cu faringită asociată, subfebrilă și durere faringiană. Trei dintre cei cinci pacienți au prezentat o senzație de obstrucție sau blocaj faringian însoțită de tuse și iritație; unul a avut sialore. Deși la examenul fizic s-a constatat faringita, eritemul și edemul uvulei au fost mai pronunțate. La pacienții cu uvulită și epiglotită, tabloul clinic este tipic pentru epiglotită, cu debut brusc al febrei, disfagie și semne de detresă respiratorie. Cu toate acestea, Rapkin a raportat un caz de uvulită/epiglotită la care epiglotita nu a fost suspectată inițial.

O radiografie laterală a gâtului (pentru a evalua posibilitatea unui abces retrofaringian) este crucială pentru diagnosticul corect. Tabloul pacienților cu uvulită, dar fără epiglotită, poate fi similar cu cel al epiglotitei (debut acut cu febră, tuse lătrătoare, odinofagie, disfonie, stridor și sialore) sau mai puțin specific, cu febră și iritabilitate sau scăderea poftei de mâncare.

Rar și oarecum curios **,** un copil cu febră se prezintă doar cu inflamație uvulară la examenul clinic, fără alte anomalii nazofaringiene frapante. Experiența autorilor s-a concentrat pe pacienții supuși unei amigdalectomii, care prezintă uneori uvulită streptococică afebrilă, dar cu disfagie și odinofagie semnificative, care apar în principal la copiii de vârstă școlară și adolescenți. Recent, autorii au tratat un adolescent cu antecedente de boală Graves și uvulită streptococică.

9.1 Laborator

Streptococii de grup A cresc optic la 34–37 ° C și au cerințe nutriționale complexe. Se utilizează frecvent medii care conțin extract de creier și inimă, peptonă și glucoză, îmbogățite cu sânge integral. Mediile solide utilizează în mod obișnuit sânge de oaie pentru creșterea optică și pentru a vizualiza beta-hemoliza caracteristică sau hemoliza completă care apare adiacent zonelor de creștere bacteriană. *S. pyogenes* homofermentativ produce în principal acid L-lactic din glucoză și este catalază-negativ. Aceste microorganisme sunt nemotile și facultative, crescând bine atât în condiții aerobe, cât și anaerobe.

Streptococii din grupa A cresc ușor în medii normale de laborator și formează colonii discrete, în formă de cap de ac.

Pe agar cu sânge de oaie, în jurul fiecărei colonii se dezvoltă de obicei o zonă extinsă de beta-hemoliză (clară) . Hemoliza la streptococii de grup A este legată de producția extracelulară de hemolizine, de obicei o proteină imunogenă labilă la oxigen, streptolizina O, și o proteină stabilă la oxigen, neimunogenă, streptolizina S. Hemoliza pe suprafața unei plăci de agar cu sânge se datorează în principal streptolizinei S, în timp ce hemoliza sub suprafață se datorează streptolizinelor S și O. Răspunsul anticorpilor împotriva streptolizinei O este semnificativ clinic. Colorația Gram prezintă coci Gram-pozitivi aranjați în lanțuri de lungime scurtă până la medie, iar streptococii de grup A pot fi diferențiați de alți streptococi prin diverse metode, în general bazate pe demonstrarea prezenței unor reactivi specifici care utilizează carbohidrați ai peretelui celular. Aceste metode includ: aglutinarea particulelor de latex acoperite cu anticorpi anti-carbohidrați A; Raportul dintre carbohidrații din peretele celular extrași cu acid sau enzime și antiserurile specifice într-un test de precipitină capilară sau prin contraimunoelectroforeză. Un test prezumtiv frecvent utilizat pentru streptococii de grup A este determinarea sensibilității sau rezistenței la antibioticul bacitracină, la care aproximativ 95% dintre bacteriile de grup A sunt sensibile (dar doar 5 până la 10% dintre streptococii beta-hemolitici din alte grupuri). Bacitracina inhibă sinteza peptidoglicanului și permeabilitatea membranei la streptococ.

Diagnosticul se confirmă prin izolarea *S. pyogenes dintr* -o cultură faringiană, uvulară sau din ambele probe. Adesea, numărul de leucocite arată leucocitoză între 12.000 și 15.000/mm³ , cu bandemie nu mai mare de 1.000 și întotdeauna mai mare de 250 de unități.

Identificarea serologică definitivă poate fi efectuată prin determinarea carbohidratului din peretele celular folosind tehnica clasică Lancefield sau cu teste precum contraimunofluorescența, coaglutinarea, aglutinarea cu latex, ELISA și imunofluorescența.

În ultimii 15 ani, au fost dezvoltate și comercializate - numeroase teste de diagnostic, cunoscute sub numele de teste *rapide pentru antigeni. Aceste teste sunt efectuate folosind* tampoane faringiene, tampoane pentru uvula sau ambele. Tamponul faringian trece printr-o scurtă etapă de extracție (de obicei cu acid azotos) pentru a elibera carbohidratul din peretele celular al streptococilor de grup A, urmată de o reacție imună din partea bacteriilor. Această reacție este apoi concepută pentru a fi ușor detectabilă: o schimbare de culoare sau aglutinare este utilizată pentru a distinge între probele streptococic-pozitive și cele negative.

Rezultatele se obțin de obicei în 10 până la 30 de minute. Testele comerciale variază considerabil în ceea ce privește sensibilitatea (fracțiunea de culturi pozitive care sunt, de asemenea, pozitive prin testul rapid) și specificitatea (fracțiunea de teste rapide pozitive care sunt pozitive prin cultură) în comparație cu rezultatele simultane ale culturilor. În general, se observă o specificitate ridicată (adică puține rezultate fals pozitive), dar cu variații și adesea cu o sensibilitate inadecvată (adică prea multe rezultate fals negative). Astfel, un test pozitiv este în general valid și poate servi drept bază pentru inițierea tratamentului, dar un test negativ este mai puțin fiabil și poate necesita confirmare cu o cultură.

Testele rapide sunt, de asemenea, inacceptabile pentru a distinge între statutul de purtător și infecția activă. Ele servesc ca un instrument util pentru medici, dar nu înlocuiesc complet cultura faringiană în practica clinică de rutină.

9.2 Radiologic

Diagnosticul de uvulită cu *H. influenzae* este suspectat la un sugar sau preșcolar cu febră accentuată care prezintă umflare uvulară la examenul fizic. Trebuie efectuată o radiografie laterală a gâtului pentru a exclude epiglotita, cu excepția cazului în care există semne de obstrucție a căilor respiratorii superioare, caz în care este necesară endoscopia urgentă.

Dacă se descoperă epiglotită, este imperativ să se asigure

permeabilitatea căilor respiratorii și să se inițieze administrarea parenterală de antibiotice imediat după efectuarea culturilor locale și a hemoculturilor.

O radiografie laterală a gâtului este indicată pentru a evalua posibilitatea unui abces retrofaringian.

O altă utilizare a radiografiei laterale a gâtului este confirmarea epiglotitei sau a unui abces retrofaringian. Acest diagnostic indică gestionarea adecvată a căilor respiratorii, cu antibiotice pentru epiglotită sau incizie și antimicrobiene pentru un abces retrofaringian. Atunci când porțiunea laterală a gâtului este normală și uvula este inflamată, se confirmă uvulita, care poate fi sau nu însoțită de faringită.

10. DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

Diagnosticul diferențial clinic pentru un pacient cu febră, disfagie și sialoree include gingivostomatita cauzată de herpes simplex, epiglotita, faringita severă și abcesul peritonsilar sau retrofaringian. Cu toate acestea, este întotdeauna necesar să se examineze cu extremă precauție faringele oricărui pacient cu suspiciune de epiglotită, deoarece unii copii nu tolerează observarea cavității bucale.

Dacă examinarea nu evidențiază gingivostomatită sau abces peritonsilar, va fi indicată o radiografie laterală a gâtului.

Alte cauze ale uvulitei non-infecțioase includ traumatismele cauzate de instrumente, iritațiile cauzate de inhalanți (cum ar fi consumul de canabis) și alergiile. În aceste din urmă cazuri, trebuie luate în considerare edemul Quincke și angioedemul ereditar, deși acestea sunt afecțiuni foarte rare atunci când sunt prezente uvulita și edemul.

Alte diagnostice care pot imita uvulita includ palatoschiza submucoasă. Palatul moale se mișcă înapoi în timpul înghițirii și vorbirii, separând orofaringele de nazofaringe. Când această separare este incompletă, apare insuficiența velofaringiană, așa cum se poate întâmpla după repararea palatoschizei sau adenoidectomie (de obicei temporară). În cazurile severe, poate apărea regurgitare nazofaringiană. În cazurile ușoare, singura manifestare poate fi vorbirea hipernazală. Dacă pacientul are o uvulă bifidă, palatul poate fi palpat cu atenție pentru a depista o fisură submucoasă.

Pe de altă parte, palatul moale este adesea scurt la acești copii, ceea ce duce la insuficiență. Alte cauze care predispun la edeme includ un palat bifid ca manifestare minimă a unei fisuri palatine.

11. TRATAMENT

Este îndreptat în principal asupra faringitei sau epiglotitei asociate, dacă sunt prezente. Deși penicilina a fost utilizată timp de mai bine de cinci decenii pentru tratarea faringitei streptococice, streptococii de grup A nu au dezvoltat rezistență la penicilină; ocazional, există raportări de tulpini rare rezistente la penicilină. Prin urmare, penicilina este încă medicamentul de elecție, administrată oral timp de 10 zile sau parenteral ca o singură injecție cu un preparat (penicilină benzatinică).

Regimurile orale au problema practică că se bazează pe respectarea instrucțiunilor de către pacient, în timp ce penicilina parenterală este dureroasă și poate fi asociată cu o rată mai mare de reacții alergice semnificative. La persoanele alergice la penicilină sau la cele suspectate de alergie, tratamentul trebuie să fie alternativ, utilizând agenți non-beta-lactamici, cum ar fi eritromicina sau clindamicina.

Deși faringita streptococică poate fi autolimitată , tratamentul cu antibiotice este adesea însoțit de o rezoluție mai rapidă a febrei și a altor semne și simptome. Spre deosebire de răspunsul la penicilină, a fost documentată rezistența streptococică la eritromicină sau clindamicină, reflectând în general frecvența utilizării agentului într-o anumită populație. De exemplu, în Japonia, unde eritromicina a fost utilizată foarte liberal, până la 40% dintre izolate s-au dovedit a fi rezistente la eritromicină. Spania a fost considerată printre țările cu cele mai mari rate de rezistență la macrolide. În cazul faringitei streptococice, penicilina timp de 10 zile este cel mai potrivit tratament. Acești pacienți necesită tratament cu penicilină V orală, 250 până la 500 mg de trei ori pe zi. Alte scheme terapeutice testate pe scară largă în Mexic de Rodríguez includ penicilina procainică intramusculară la fiecare 24 de ore timp de trei doze, urmată de penicilină benzatinică în a patra zi sau o singură doză de penicilină benzatinică. Pentru copiii cu vârsta sub șase ani sau cu o greutate mai mică de 20 kg, doza de penicilină procainică este de 400.000 de unități, iar doza de penicilină benzatinică este de 600.000 de unități (jumătate de fiolă cu 1.200.000 de unități de penicilină benzatinică). Pentru copiii cu vârsta peste șase ani sau cu o greutate mai mare de 20 kg, doza de penicilină procainică este de 800.000 de unități, iar doza de penicilină benzatinică este de 1.200.000 de unități (întreaga fiolă).

În cazul uvulitei/epiglotitei, gestionarea căilor respiratorii este primordială. Tratamentul primar este intubația nazotraheală, cu traheostomia ca ultimă soluție. Odată cu apariția steroizilor inhalatori, cum ar fi budesonida, și utilizarea epinefrinei racemice nebulizate plus o cefalosporină parenterală, multe cazuri se ameliorează și nu necesită intubație, cu atât mai puțin traheostomie.

În cazurile de uvulită fără epiglotită, este indicat tratamentul antibiotic împotriva *H. influenzae tip b. În zonele geografice* în care *H. influenzae* nu produce beta-lactamază, se utilizează ampicilina în doză de 200 mg/kg/zi, în patru doze divizate. În zonele în care *H. influenzae , care produce beta-lactamază, este predominant,* este necesară o cefalosporină de generație avansată , cum ar fi cefotaximă în doză de 200 mg/kg/zi sau ceftriaxonă în doză de 100 mg/kg/zi, într-una sau două doze divizate.

La pacienții cu hipersensibilitate la penicilină, clindamicina este o opțiune (20 până la 40 mg/kg/zi) timp de opt până la zece zile. După ce boala s-a ameliorat și starea pacientului s-a ameliorat, trebuie inițiat tratamentul oral. Hemocultura și rezultatele culturilor locale pot ghida tratamentul. În cazurile de *H. influenzae sensibil la ampicilină* , amoxicilina, 40 mg/kg/zi în trei doze divizate, timp de șapte până la zece zile de tratament, este adecvată; după ce starea pacientului s-a ameliorat și ameliorarea clinică a fost confirmată, aceasta poate fi înlocuită cu un agent antimicrobian oral.

În cazurile de *H. influenzae producătoare de beta-lactamază* , pot fi indicați și alți agenți orali, inclusiv cefaclor, 40 mg/kg/zi în trei doze, TMP/SMX, 40/8 mg/kg/zi în două doze; eritromicină/sulfisoxazol, 50/150 mg/kg/zi în patru doze sau amoxicilină/clavulanat de potasiu, 40 până la 60 mg/kg/zi din componenta de amoxicilină, în două sau trei doze.

12. PREVENȚIE

Existența a peste 60 de tipuri antigenice diferite ale proteinei M streptococice și prezența determinanților antigenici ai diferitelor

proteine M care reacționează încrucișat cu țesutul cardiac au complicat dezvoltarea unui vaccin care utilizează proteina M ca element cheie în protecția împotriva infecției streptococice. Rapoarte ale diverselor analize pentru dezvoltarea unui vaccin antistreptococic au fost publicate încă din anii 1980.

În Mexic, au fost evaluate și studiate antiseruri specifice - pentru serotipurile care circulă cel mai des în țara noastră, ca bază pentru dezvoltarea unor vaccinuri specifice care nu prezintă reacții încrucișate, în principal cu țesutul cardiac.

În anii 1980 și 1990, Rodríguez, Bessen, Fischetti și alții au analizat amănunțit posibilitatea unui vaccin specific și sigur. Cu toate acestea, până în prezent, în Mexic nu există niciun compus biologic sigur pentru acest scop.

În cele din urmă, în Statele Unite, vaccinarea streptococică a fost implementată; Wilson și Swift o utilizează toamna și iarna, observând mai puține recidive decât la pacienții nevaccinați. O altă aplicație interesantă a lui Russell în New York, la copiii care au avut febră reumatică, constă în revaccinări anuale, deoarece imunitatea pare să scadă după doi ani.

13. CAZ CLINIC

Un pacient de sex masculin, în vârstă de 17 ani, originar din cartierul San Lucas Cuilapam din Guerrero, Oaxaca, s-a prezentat cu odinofagie, gâdilare faringiană și subfebrilă, cu evoluție de cinci zile. Simptomele sale erau cunoscute ca fiind asociate cu boala Graves, tratată cu trei luni înainte cu iod radioactiv pentru hipertiroidism și un nodul tiroidian hiperfuncțional. Acesta cântărea 50 kg și a raportat insomnie semnificativă, fiind tratat în prezent cu propranolol, 20 mg/zi la fiecare 12 ore. Greutatea sa actuală este de 50 kg, cu o tensiune arterială de 130/84 mmHg, puls de 54 bpm, temperatură de 37,8 ° C, limfadenopatie submandibulară și o uvulă lucioasă, edematoasă. Testul streptococic rapid a fost pozitiv.

Penicilină procainică, 800.000 U, intramuscular, la fiecare 24 de ore, timp de trei doze, urmată în a patra zi de penicilină benzatinică, 1.200.000 U într-o singură doză. Evaluarea ulterioară la 72 de ore a arătat o ameliorare semnificativă cu dispariția febrei și o stare generală mai bună (fig. 21-1 și 21-2; vezi insertul color).

LITERATURĂ

Bessen D, Fischetti VA. Vaccinuri împotriva infecțiilor *cu Streptococcus pyogenes* . În: Woodrow GC, Levine MM (eds.). Vaccinuri de nouă generație. New York: Marcel Decaer, 1990;599.

Craig JH. Angioedem uvular izolat la un adolescent . *Intern J Emerg Med,* 2007(3); 2.

Cruz HM (ed.). Uvulită. În: *Tratat de pediatrie.* Mexic: Océano/Ergon, 2007;1291.

Feigin-Cherry. Uvulită. În: *Manual de infecții pediatrice.* Ediția a 3-a, vol. 1. Mexic: Interamericana, 1995.

Gerber MA, Markowitz M. Tratamentul faringitei streptococice. *Pediatrie Infect Dis,* 1985;4:518-26.

Giono-Cerezo S, Girón OJ, Aguirre EE, Escamilla AE. Evaluarea serului gros și a tipului specific pentru tiparea infecțiilor streptococice în Mexic. *Bol Méd Hosp Inf Méx,* 1986;43(8):470-7.

Gorjinkel HJ. Uvulită. *Medicină,* 1979;50:80-5.

Kholy EL, Hoefez KM, Guierguis N, Faclam RR, Johnson DR, Wannamakev L. Heterogenitatea grupului. Anticorpi specifici de tip A. *Infect Immunol,* 1980;27:953-9.

Kotloff KL, Wald ER. Uvulita la copii. *Pediatr Infect Dis* 1983;2:392.

Li KI, Kiernan S, Wald ER. Uvulită izolată cauzată de *Haemophilus influenzae* tip b. *Pediatrics* , 1984;74:1054.

Polin AR, Ditmar DM. De ce tulburare poate suferi un copil mic cu uvulă bifidă și vorbire hipernazală? Ediția a 2-a. Mexic: McGraw-Hill Interamericana , 1999.

Rapkin A. Uvulita la copii. *JAMA,* 1980;1843:43.

Rodríguez RS, Ontiveros P, Torres S. Prezența unui antigen al celulelor B non-HLA la copiii mexicani cu febră reumatică și familii cu streptococi, definite printr-un anticorp monoclonal. În: Orefici G (ed.). Noi perspective asupra *streptococilor* și infecțiilor streptococice. New York, 1992;67.

Rodríguez RS. Viitorul unui vaccin antistreptococic. În: Escobar AG, Valdespino J (eds.). Vaccinuri, știință și sănătate. Mexic: SSA. Ediții tehnice INDRE, 1992;439.

Rodríguez RS. *Infecții ale tractului respirator la pediatrie.* Ediția a 3-a. Mexic : Editorial Atelier, 1998;84-112.

Rodríguez RS. Tipizarea streptococului beta-hemolitic de grup A, importanța sa în relație cu glomerulonefrita acută, scarlatina și alte boli. *Bol Méd Hosp Infant Méx,* 1973;30:949.

Rodríguez RS. Vaccinul streptococic. În: González SN, Macías PM (eds.). *Vaccinuri în pediatrie.* Mexic: McGraw-Hill Interamericana, 1999;205-13.

Ruchelli AP, Gaig R. Profilaxia și tratamentul reumatismului (boala Bouillaud) la copilărie. *Revista Chileană de Pediatrie.*

Shulman PS. Infecții streptococice. În: Shulman TS. (ed.). *Infectologie clinică* . Ediția a 4-a. Mexic: McGraw-Hill Interamericana 1992;108-135.

Solórzano SF, Miranda NM. Infecție cu streptococ. În: González SN, Saltigeral SM, Macías PM (eds.). *Infectologie neonatala* . Mexic: Trillas, 1997;250-5.

Westerman EI. Uvulită acută asociată cu epiglotită. *Arch Otolaryngol Heat Neck Surg,* 1986;112:448.

Westerman EI. Uvulită acută asociată cu epiglotită. *Arch Otolaryngol Heat Neck Surg,* 1986;112:448.

CAPÍTULO 22

Bronşită

Dr. Aníbal Rosales Coria

Conținut

- 1. Istorie
- 2. Definiţie
- 3. Sinonimie
- 4. Epidemiologie
- 5. Etiologie
- 6. Patogenie
- 7. Fiziopatologie
- 8. Tablou clinic
- 9. Complicații
- 10. Diagnostic
  - 10.1 Clinic
  - 10.2 Laborator
  - 10.3 Radiologic
  - 10.4 Anatomie patologică
- 11. Diagnostic diferenţial
- 12. Tratament
- 13. Prognoză
- 14. Prevenirea
- 15. Concluzii
- Literatură

1. ISTORIE

Bronșita acută a fost descrisă timp de mulți ani ca o afecțiune izolată sau asociată cu infecții respiratorii recurente, sau poate legată de alergii respiratorii. De exemplu, asocierea dintre sinuzită și bronșită a fost recunoscută încă din 1929; iar în 1957, bronșita a fost descrisă ca fiind legată de astm și emfizem în copilărie.

Mai târziu, în 1980, manualele de pediatrie din Statele Unite și Mexic au descris bronșita acută separat de alte boli respiratorii; cu toate acestea , a devenit evidentă dificultatea de a o accepta ca atare, deoarece infecția nu afectează exclusiv bronhiile, ci și alte structuri ale căilor respiratorii superioare și inferioare. În ciuda acestui fapt, este o boală al cărei diagnostic clinic se pune frecvent în practica zilnică.

2. DEFINIŢIE

Bronșita acută este definită ca un proces inflamator tranzitoriu care afectează structura bronșică; sunt implicate bronhiile principale și medii, aproape întotdeauna într-o formă infecțioasă; este precedată de o infecție a tractului respirator.

4. EPIDEMIOLOGIE

Infecțiile respiratorii sunt o cauză frecventă de boală la om, iar copiii pot prezenta în medie șase infecții respiratorii pe an, ceea ce le face o cauză semnificativă de morbiditate la nivel mondial. Mai exact, bronșita este mai frecventă în stadiile neonatal și preșcolar din cauza dimensiunii reduse a căilor respiratorii.

Bronșita acută este puțin mai frecventă la băieți decât la fete și apare în principal toamna și iarna, precum și în climatele reci. Nu există predilecție rasială. Supraaglomerarea, condițiile insalubre, frecventarea creșelor, traiul în internate sau aziluri de bătrâni, fumatul pasiv sau activ și poluarea mediului pot contribui la dezvoltarea acesteia.

Este o infecție a tractului respirator superior caracterizată prin tuse, respirație șuierătoare , dificultăți de respirație și febră. Este una dintre cele mai frecvent diagnosticate boli respiratorii; cu toate acestea, există dezbateri considerabile cu privire la faptul dacă se prezintă ca o entitate clinică „pură", deoarece afecțiunea nu este exclusiv bronșică, ci afectează și traheea și restul tractului respirator superior. În majoritatea cazurilor, se rezolvă favorabil în două până la trei săptămâni.

3. SINONIMIE

În ciuda lipsei de consens asupra definiției clinice, bronșita acută va fi denumită ca atare, iar caracteristicile acesteia vor fi discutate fără a aborda factorii care pot produce o stare cronică sau recurentă, deoarece aceștia vor fi abordați într-o altă temă.

5. ETIOLOGIE

Marea majoritate a cazurilor de bronșită acută la copii sunt cauzate de virusuri, așa cum demonstrează numeroase studii epidemiologice efectuate în țările dezvoltate; în Mexic, virusurile au fost identificate și ca agenți cauzali la copiii sub patru ani. Printre cei mai frecvenți agenți virali se numără virusurile gripale, în principal de tip A, parainfluenza și virusul sincițial respirator (VSR); adenovirusul de tip 7 și rinovirusul au fost, de asemenea, izolate, dar mai rar.

Printre bacteriile asociate cu această infecție se numără *Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae , Streptococcus pyogenes, Bordetella pertussis* și *Bordetella parapertussis* . *În ultimii ani,* au fost găsite și bacterii atipice, cum ar fi *Mycoplasma pneumoniae* și *Chlamydia pneumoniae* .

6. PATOGENIE

În aproape toate cazurile de bronșită acută, există și dovezi ale unei infecții virale a tractului respirator superior. Printre mecanismele posibile de transmitere a acestor virusuri se numără aerosolii, picăturile respiratorii (picăturile Pflügge) și contactul direct al mâinilor cu secrețiile și obiectele neînsufletite contaminate. Virusurile patogene care cauzează boli respiratorii în unitățile de asistență medicală pediatrică sunt aceleași care cauzează boli în comunitate.

7. FIZIOPATOLOGIE

Infecția virală a tractului respirator superior coboară și odată ce procesul a ajuns la bronhii, apar modificări ale epiteliului ciliat, inflamația mucoasei bronșice și uneori și a traheei și chiar a laringelui.

Mucoasa înroșită și edematoasă, descuamarea epitelială și creșterea secreției de mucus de către glandele bronșice provoacă obstrucția căilor respiratorii și o rezistență crescută la fluxul de aer. Poluarea aerului afectează acut mucoasa tractului respirator, alterând mecanismele imune locale și facilitând astfel infecția respiratorie acută cauzată de aceste virusuri.

8. TABLOUL CLINIC

Bronșita debutează cu simptome de infecție a tractului respirator superior, similare unei răceli comune, cu secreții nazale transparente, strănut frecvent și, eventual, dureri în gât. Apoi se dezvoltă o tuse, care este întotdeauna prezentă, inițial uscată și ulterior devenind productivă cu spută mucoasă sau mucopurulentă pe măsură ce boala progresează. În majoritatea cazurilor, există febră, de obicei nu depășește 38,5 ° C, însoțită de o stare generală de rău.

La sugari se observă înghițirea sputei, adesea groasă, provocând frecvent greață și vărsături sau din cauza severității tusei în sine. Copiii mai mari se pot plânge de dureri în piept la tuse și de expectorație purulentă.

Examenul fizic relevă semne de rinită, conjunctivită sau rinofaringită, cu o stare generală acceptabilă și fără detresă respiratorie. Pe măsură ce infecția progresează, în timpul examinării toracice se auscultă crepitații grosiere sau bronșice în ambele câmpuri pulmonare. De puțin peste 25 de ani, s-a observat că bronșita acută se poate manifesta în trei stadii clinice:

1. Perioada inițială sau prodromală, cu o durată de două până la trei zile. Predomină febra și simptomele respiratorii superioare.
2. A doua etapă, care durează patru până la șase zile, este caracterizată prin simptome bronșice sau traheobronșice cu tuse, febră ușoară și stare generală de rău.
3. A treia fază sau faza de recuperare, care poate dura până la două săptămâni, este caracterizată de o tuse productivă mai puțin frecventă. Ocazional, febra persistentă și o tuse intensă și semnificativă pot sugera o infecție bacteriană secundară.

Când bronșita este cauzată de *Mycoplasma pneumoniae* , afecțiunea poate dura mai mult de două săptămâni, iar manifestările sale sunt insidioase, cu febră, tuse seacă, frisoane, stare generală de rău, rinoree, mialgie și dureri în piept; provoacă frecvent pneumonie cu revărsat pleural, abces pulmonar, insuficiență respiratorie și multe altele.

9. COMPLICAȚII

Simptomele bronșitei acute dispar de obicei în 7 până la 10 zile. Dacă tusea persistă, trebuie suspectată o infecție secundară și pneumonie.

10. DIAGNOSTIC

10.1 Clinic

Istoricul infecției respiratorii superioare și tabloul clinic descris permit un diagnostic precis. Întrucât această afecțiune este cauzată de mulți agenți virali și unii agenți bacterieni, istoricul epidemiologic, obținut printr-un interviu amănunțit și un examen fizic complet, poate fi foarte util în identificarea cauzei probabile.

10.2 Laborator

Analizele de sânge, cum ar fi hemoleucograma completă, sunt de puțin folos din punct de vedere etiologic, deoarece pot arăta un număr total de leucocite normale sau ușor crescut, în funcție de agentul cauzal.

Virusurile pot fi cultivate din secrețiile respiratorii , dar această metodologie se aplică doar în centre de concentrare spitalicești sau în laboratoare specializate, în scopuri epidemiologice.

Serologia este, de asemenea, utilizată în mod obișnuit pentru detectarea anticorpilor, cum ar fi testele de fixare a complementului sau testele de neutralizare a anticorpilor, dar are dezavantajul sensibilității scăzute la copiii sub patru luni și trebuie să treacă cel puțin două săptămâni înainte de a se observa o creștere a titrului. Imunofluorescența directă se efectuează de obicei pentru identificarea virusurilor în probele de secreție nazofaringiană, deoarece este o metodă de diagnostic rapidă cu sensibilitate ridicată.

pot fi identificate și bacterii atipice, cum ar fi *Mycoplasma pneumoniae ,* dar izolarea lor durează 10 până la 14 zile, așa că se sugerează o metodă rapidă de detectare a anticorpilor specifici, cum ar fi cuantificarea IgM specifici în ser, ale căror niveluri ridicate, peste 1:40, indică o probabilitate ridicată de infecție cu această bacterie.

10.3 Radiologic

Radiografia toracică este de obicei normală, dar ocazional se poate observa o îngroșare peribronșică, indicată în cazurile cu evoluție lungă și nefavorabilă sau cu suspiciune de pneumonie.

10.4 Anatomie patologică

Materialul disponibil pentru investigarea patologică a bronșitei acute este limitat deoarece boala este de obicei ușoară și autolimitată și nu este de obicei asociată cu decesul. Inițial, apare congestia mucoasei cu secreție insuficientă, dar pe măsură ce inflamația progresează, activitatea glandelor mucoase crește, rezultând producția de spută. Infiltrarea polimorfonucleară a pereților și lumenului căilor respiratorii conferă secrețiilor un aspect purulent. Deoarece această migrare a leucocitelor este un răspuns nespecific, simpla prezență a sputei purulente nu indică o infecție bacteriană.

În plus, are loc descuamarea epiteliului ciliat, care ar putea contribui la sau predispune la infecția bacteriană secundară după traheobronșita virală. Recuperarea epiteliului ciliat poate fi observată în decurs de cinci până la șapte zile în bronșita acută necomplicată.

11. DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

Bronșita la copii poate apărea ca o componentă a diferitelor boli respiratorii, nu doar ca o boală izolată. Acest ultim aspect a creat unele controverse și confuzii în rândul clinicienilor și cercetătorilor, așa cum s-a menționat anterior.

Când bronșita acută este prelungită și simptomele acesteia persistă mai mult de două-trei săptămâni sau este recurentă, este necesară diferențierea acesteia de alte afecțiuni, cum ar fi sinuzita (sindromul sinobronșic), astmul bronșic, refluxul gastroesofagian, prezența unui corp străin în căile respiratorii, tuberculoza, bronșiectazia, fibroza chistică, anomaliile anatomice ale căilor respiratorii (congenitale sau dobândite), imunodeficiențele etc. Fumatul pasiv sau activ și poluarea mediului trebuie luate în considerare în recurența acestor episoade de bronșită.

12. TRATAMENT

Deoarece această afecțiune infecțioasă acută este de obicei ușoară și, în general, de origine virală, tratamentul se limitează la măsuri generale, cum ar fi încurajarea aportului unei cantități mari de lichide pentru subțierea secrețiilor; menținerea curățeniei căilor nazale și utilizarea drenajului postural la copiii mici pentru a facilita mobilizarea nazală; continuarea dietei obișnuite; umidificarea aerului care intră în tractul respirator sau aplicarea de nebulizatoare, precum și controlul febrei prin mijloace fizice, toate acestea putând fi utile.

Dacă este necesar, se poate utiliza un antipiretic precum acetaminofenul și trebuie evitată utilizarea acidului acetilsalicilic, deoarece acesta este asociat cu sindromul Reye la sugari.

Există controverse privind eficacitatea medicamentelor antitusive, antihistaminice și decongestionante; cu toate acestea, atunci când tusea este persistentă, foarte deranjantă, dureroasă, provoacă vărsături sau împiedică copilul să adoarmă, se poate utiliza un antitusiv, cum ar fi dextrometorfanul, cu condiția să fie utilizat în doza adecvată și sub monitorizarea efectelor secundare; odată ce simptomul este controlat, administrarea medicamentului poate fi întreruptă.

Când bronșita este severă, trebuie luată în considerare utilizarea unor antivirale specifice, cum ar fi amantadina în cazul virusului gripal și ribavirina aerosolizată dacă este vorba de virusul sincițial respirator.

Utilizarea antimicrobienelor trebuie limitată la cazurile în care se suspectează o infecție bacteriană suprapusă, utilizându-se doar pe cele specifice fiecărui agent etiologic; o opțiune bună ar fi penicilina sau cefalosporinele precum cefalexina (prima generație) sau cefuroxima (a doua generație).

Utilizarea antimicrobienelor poate fi indicată și pentru tusea care persistă mai mult de 10 până la 14 zile în anumite situații , cum ar fi infecțiile cauzate de *Bordetella pertussis,* care trebuie tratate cu eritromicină, și cele cauzate de *Mycoplasma pneumoniae ,* tot cu eritromicină sau cu noile macrolide.

13. PROGNOZĂ

Prognosticul pentru bronșita acută este aproape întotdeauna excelent . Deși durata tusei poate fi deranjantă atât pentru copil, cât și pentru părinți, recuperarea este completă.

14. PREVENȚIE

Măsurile care reduc incidența bolilor respiratorii acute includ alăptarea la sân, nutriția adecvată, igiena copiilor, renunțarea la fumat, controlul poluării mediului, igiena mâinilor înainte și după manipularea copiilor care frecventează creșele și izolarea la domiciliu a copiilor cu simptome respiratorii.

Deși nu poate fi considerată o protecție specifică împotriva bronșitei acute, administrarea la timp și completă a vaccinurilor din calendarul național de imunizare contribuie la reducerea și prevenirea acestor afecțiuni respiratorii. Prin urmare, pot fi menționate vaccinurile antigripale A și B și administrarea de palivizumab la sugarii prematuri și alți copii sub doi ani pentru prevenirea infecției cu virusul sincițial respirator (VSR). Vaccinurile împotriva pneumococului, *Haemophilus influenzae* tip b și pertussis previn, de asemenea, infecțiile respiratorii cauzate de aceste bacterii.

15. CONCLUZII

- Bronșita acută este o afecțiune infecțioasă, febrilă, precedată de o infecție a tractului respirator superior, ale cărei principale caracteristici clinice sunt tusea și respirația șuierătoare.
- Cei mai frecvenți agenți etiologici sunt gripa, parainfluenza și virusurile sincițiale respiratorii.
- Această boală este mai frecventă la copiii sub patru ani, în principal în stadiile neonatal și preșcolar.
- de laborator sau radiologice sunt rareori necesare .
- Prognosticul lor este bun în majoritatea timpului.
- Cazurile ușoare sunt tratate cu măsuri generale, iar medicația antivirală specifică este justificată doar în cazurile severe. Dacă se suspectează o infecție bacteriană secundară, se inițiază tratamentul antimicrobian.

LITERATURĂ

Academia Americană de Pediatrie. Antimicrobiene și medicamente similare. În: Pickering LK (ed.). *Cartea Roșie* . Raportul Comitetului pentru Boli

Infecțioase pe 2003. Ediția a 26-a. Mexic: Intersistemas, 2004: 726-727.

Academia Americană de Pediatrie. Boli ale tractului respirator. În: Pickering LK (ed.). *Cartea Roșie* . Raportul Comitetului pentru Boli Infecțioase pe 2003. Ediția a 26-a. Mexic: Intersistemas, 2004: 142-143.

Academia Americană de Pediatrie. Virusul sincițial respirator. În: Pickering LK (ed.). *Cartea Roșie* . Raportul Comitetului pentru Boli Infecțioase pe 2003. Ediția a 26-a. Mexic: Intersistemas, 2004: 576-577.

Avila MM, Carballal G, Rovaletti H, Ebekian B, Cusminsky M, Weissenbacher M. Etiologia virală în infecțiile acute ale căilor respiratorii inferioare la copiii dintr-o comunitate închisă. *Am Rev Respir Dis,* 1989;140:634-637.

Cherry JD. Bronchita aguda. En: Feigin RD, Cherry JD. *Tratado de Enferme - dades Infecciosas Pediátricas.* 1a ed. México: Interamericana, 1983: 199-2003.

Gavranich JB, Chang AB. Antibiotice pentru infecțiile tractului respirator inferior dobândite în comunitate (LRTI) secundare *Mycoplasma pneumoniae* la copii. Cochrane Database of Systematic Reviews 2005, Numărul 3.

González-Saldaña N, Saltigeral-Simental P. Infecții ale tractului respirator la copii. Academia Mexicană de Pediatrie. Program de Educație Continuă în Pediatrie. Mexic: Intersistemas PAC. P-1 Partea B, cartea 2. 1996: 13-15.

González-Saldaña N. Infecții ale căilor respiratorii inferioare. Asociația Mexicană de Boli Infecțioase Pediatrice. Progrese în Bolile Infecțioase Pediatrice. - Sistem de Actualizare Medicală. Medicină și Marketing. Volumul III. 2003: 75-76.

Hernández-Cadena L, Barraza-Villarreal A, Ramírez-Aguilar M, Moreno-Macías H, Miller P, Carvajal-Arroyo LA, Romieu I. Morbiditatea copilăriei datorată cauzelor respiratorii și relația sa cu poluarea aerului în Ciudad Juárez, Chihuahua, Mexic. *Salud Pública Mex* , 2007;49:27-36.

Loughlin GM. Bronșită. În: Kendig EL, Chernick V. *Tulburări ale sistemului respirator la copii.* Ediția a 4-a. Argentina: Editorial Médica Panamericana , 1986: 341-350.

Noyola DE, Rodríguez-Moreno G, Sánchez-Alvarado J, Martínez-Wagner R, Ochoa-Zavala R. Etiologia virală a infecțiilor tractului respirator inferior la copiii spitalizați în Mexic. *Pediatr Infect Dis J,* 2004;23:118-123.

McCracken GH, Eichenwald HF. Bronșită. În: Nelson WE, Vaughan VC, McKay RJ. *Manual de pediatrie.* Ediția a 17-a. Barcelona (Spania): Salvat Editores , 1980: 1009-1011.

MEY. Boli respiratorii pediatrice. Ediția 1. Mexic: El Manual Moderno, 2002:680-681.

Morán-Vázquez JO. Bronsita acuta. În: Martínez y Martínez R, ed. *Sănătatea copilului și adolescentului* . a 5-a ed. Mexic: El Manual Moderno, 2005:868-870.

Rico-Méndez FG, Cabrera-Ruiz MA, Ocaña-Servin HL. Poluarea atmosferică și efectele acesteia asupra pediatriei. În: Hernández-Alvídrez E, Furuya-Meguro, Steele RW. Manual clinic al *bolilor infecțioase pediatrice* . a 2-a ed. STATELE UNITE ALE AMERICII. The Parthenon Publishing Group, 2001:105-106.

Vallano Ferraz A, Danés Carreras I, Ochoa Sangrador C și Grupul de studiu spaniol privind tratamentele antibiotice. Tratamentul antimicrobian al infecțiilor bronșice în camerele de gardă ale spitalelor. *An Pediatr (Barc),* 2004;61:143-149.

Wasson WW. Bronhosinuzita. *JAMA,* 1929;93:2018.

Williams A. Bronșită, astm și emfizem la copii. *Med J Aust,* 1957;1:781.

CAPÍTULO 23

Tuse convulsivă

Dr. Armando Rentería Cárdenas

Conținut

- 1. Istorie
- 2. Definiţie
  - 2.1 Conform OMS
  - 2.2 Conform CDC
- 3. Sinonimie
- 4. Epidemiologie
- 5. Etiologie
- 6. Patogenie și fiziopatologie
- 7. Diagnostic
- 8. Diagnostic diferențial
- 9. Complicații
- 10. Caz clinic
- 11. Prognoză
- 12. Tratament
- 13. Prevenirea și vaccinarea
  - 13.1 Vaccinare Sistemic în copilărie: vaccin pentavalent (DTAP/Hib/IPB)
- 14. Contraindicații
- 15. Precauții
- 16. Concluzii
- Bibliografie

1. ISTORIE

În 1906, Bordet, Gengou și Mazzol au izolat microorganismul cauzator al tusei convulsive (sau a tusei convulsive), numindu-l inițial *Haemophilus pertussis* , iar acum *Bordetella pertussis.* De atunci, obiectivul a fost crearea unui vaccin eficient pentru a preveni această boală. În 1925, Madsen, în Insulele Feroe, a făcut prima încercare reușită. În 1933, Sauer a utilizat un vaccin de fază I *împotriva B. pertussis* , cultivat în mediu Bordet-Gengou cu sânge uman; trei doze săptămânale de bacterii inactivate cu fenol au fost administrate subcutanat. Acest vaccin a asigurat imunitate în trei luni și a avut o eficacitate profilactică de 90%. În același an, McDonald și colegii săi au inoculat patru copii cu *B. pertussis* , doi vaccinați anterior cu vaccinul Sauer și doi fără nicio imunizare. Cei care nu au fost vaccinați au dezvoltat tuse convulsivă tipică, în timp ce cei care au primit vaccinul au rămas asimptomatici. Din câte știm, aceasta a fost o experiență unică.

În 1936, Kendrick și Elderling au efectuat primele studii controlate ale unui vaccin preparat cu sânge de oaie; aceste studii au stat la baza dezvoltării vaccinurilor actuale, care s-au răspândit în alte țări începând cu anii 1940 și 1950. Întrucât vaccinul pertussis cu celule întregi produce efecte secundare nedorite, cum ar fi durere, disconfort, febră, umflături, roșeață și, în unele cazuri, plâns incontrolabil și persistent, colaps, episod hipotonic-hiporreactiv și convulsii cu sau fără febră, unele țări au adoptat politica de administrare a vaccinului acelular împotriva acestei boli.

În 2007, Mexicul l-a inclus în Cardul Național de Vaccinare.

2. DEFINIŢIE

Tusea convulsivă este o boală infecțioasă contagioasă, cel mai - frecvent întâlnită la sugari și copii de vârstă preșcolară și școlară, deși poate apărea la nou-născuți sau la alte vârste, cum ar fi copiii mai mari, adolescenții și adulții. Durează câteva săptămâni dacă nu există complicații, dar simptomul cardinal, tusea, poate reapărea odată cu infecția cu alți agenți virali sau bacterieni.

2.1 Conform OMS

Tuse paroxistică care durează mai mult de 14 zile, cu confirmare de laborator prin cultură sau serologie. Nu toate cazurile clinice îndeplinesc aceste criterii.

2.2 Conform CDC

Tuse cu durată mai mare de două săptămâni, paroxistică, cu

„inspirație" tipică, emetică, cultură bacteriană sau PCR pozitive.

3. SINONIMIE

Tusea convulsivă (sau pertussis) este cunoscută și sub denumirea de tuse convulsivă, tuse convulsivă, tuse de o sută de zile, tuse sălbatică sau sindrom coqueluchoid, care înseamnă cântatul cocoșului.

4. EPIDEMIOLOGIE

Oamenii sunt singura gazdă cunoscută a *B. pertussis.* Transmiterea are loc prin contact direct cu picăturile de salivă de la persoanele infectate la persoanele sensibile. Apare endemic, cu cicluri de trei până la cinci ani. Este extrem de contagioasă, iar până la 80% dintre membrii familiei neimuni pot dobândi boala.

Frații mai mari, inclusiv adolescenții și adulții , pot fi o sursă semnificativă de transmitere a bolii la copiii mici, iar aceștia pot prezenta doar o formă ușoară sau atipică a bolii. Pacienții sunt cei mai contagioși în stadiul catar și în primele două săptămâni de la debutul tusei. Un copil nevaccinat și netratat poate rămâne infecțios timp de până la șase săptămâni sau mai mult de la începerea tusei. Buletinul de Epidemiologie al Sistemului Național de Supraveghere Epidemiologică al Ministerului Sănătății a raportat 80 de cazuri cumulative de tuse convulsivă și 590 de cazuri de sindrom asemănător pertussisului în săptămâna 50 din 2006. În aceeași săptămână din 2005, au fost raportate 141 de cazuri de tuse convulsivă și 1.266 de cazuri de sindrom asemănător pertussisului.

5. ETIOLOGIE

Tusea convulsivă este cauzată de un bacil pleomorf, Gram-negativ, fastidios, numit *Bordetella pertussis, care* este foarte dificil de cultivat. Alți agenți cauzatori ai bolilor prelungite includ *Bordetella parapertussis, Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia trachomatis, Chlamydophila pneumoniae, Bordetella - bronchiseptica* și unele virusuri respiratorii, în special adenovirusul și virusul sincițial respirator.

6. PATOGENEZĂ ȘI FIZIOPATOLOGIE

Tusea convulsivă începe cu simptome ale căilor respiratorii superioare, care constituie stadiul catar, și progresează spre o tuse în general paroxistică (stadiul paroxistic) cu un gălăgie inspiratorie caracteristică, adesea urmată de vărsături. Febra este absentă sau minimă, iar simptomele dispar treptat după săptămâni și, în unele cazuri, luni. La unii copii mici, tusea poate fi atipică, iar o manifestare clinică comună este apneea; forma atipică apare și la copiii mai mari și la adulți. Durata clasică a bolii este de șase până la zece săptămâni, din cauza faptului că organismul produce zone de inflamație în tractul respirator superior, severitatea bolii variind în funcție de vârsta pacientului. În unele cazuri, au apărut complicații neurologice (encefalopatie tuse convulsivă), menționându-se factori genetici, afecțiune neurologică datorată toxinei pertussis, acțiunea unei neurotoxine, hipoglicemie secundară hiperinsulinemiei, anoxemie și edem cerebral în urma paroxismelor de tuse și adăugarea unei infecții virale favorizate de *Bordetella însăși.*

În stadiile inițiale ale bolilor respiratorii, există edeme la nivelul traheei, bronhiilor și bronhiolelor, cu hiperplazie limfoidă peribronșică și infiltrat inflamator. Unele cazuri pot fi datorate atelectaziei cauzate de sensibilizarea celulelor secretoare de mucus, care pot obstrua bronhiola corespunzătoare din cauza unei infecții virale sau bacteriene suprapuse. Reacția leucemoidă cu limfocitoză este atribuită leucopoiezei la nivelul măduvei osoase sau transferului masiv al acestor celule în sângele periferic.

7. DIAGNOSTIC

Standardul de aur este cultura de *Bordetella pertussis* obținută - dintr-o probă de secreții cu un tampon nazofaringian inoculat într-un mediu special Regan-Lowe sau Bordet-Gengou cu incubare timp de 10 până la 14 zile.

Imunofluorescența directă a secrețiilor nazofaringiene are sensibilitate variabilă și specificitate scăzută. Metodele de amplificare a ADN-ului, cum ar fi reacția în lanț a polimerazei în specimene și culturi nazofaringiene, pot oferi un mijloc rapid și sensibil pentru diagnosticarea infecției, dar această metodă nu este ușor disponibilă.

Metodele serologice pentru diagnosticul tusei convulsive au o sensibilitate și specificitate bune atunci când serul este obținut în stadiul acut al bolii și în faza de convalescență .

Hemoleucograma completă arată adesea o creștere a leucocitelor cu predominanță a limfocitelor, în special la copii și la pacienții neimunizați. Trebuie recunoscut faptul că, în majoritatea cazurilor, având în vedere dificultatea confirmării de laborator, diagnosticul bolii este clinic, bazat pe prezența apneei, în special la copiii mici, a tusei prelungite, a inspirației caracteristice, a vărsăturilor după un acces de tuse și a cianozei, precum și pe hemoleucograma completă care arată leucocitoză cu limfocitoză. Radiografia toracică arată uneori un infiltrat paracardiac numit „inimă păroasă" (Fig. 23-1).

8. DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

Aceasta include tabloul clinic produs de alți agenți infecțioși deja menționați, cum ar fi *Bordetella parapertussis, Bordetella bronchiseptica, Mycoplasma pneumoniae, Chlamydophila trachomatis, Chlamydia pneumoniae* și unii virusuri.

În contextul nostru, tuberculoza trebuie întotdeauna exclusă la pacienții cu tuse cronică.

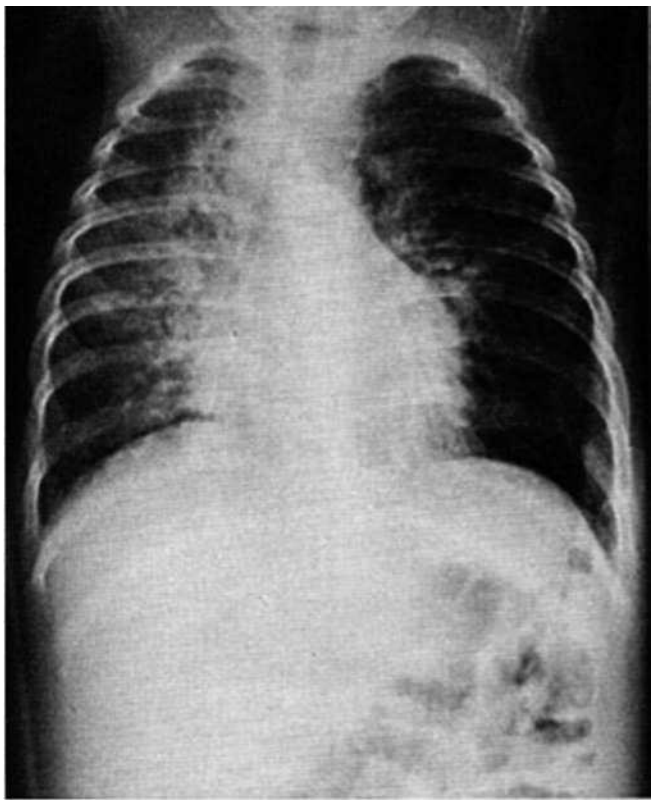


Fig. 23-1. Radiografie toracică. Infiltrate peribronșice și interstițiale la un copil cu tuse convulsivă. (Preluat din Helmot Moll, Atlas de prezentare clinică în pediatrie.)

9. COMPLICAȚII

Cele mai frecvente complicații includ pneumonia, care apare în până la 11,7% din cazuri în general în unele serii, dar această complicație poate crește la 16% la copiii sub șase luni; convulsii în 1,6%; și encefalopatie în 0,1%. Mortalitatea a fost raportată în până la 0,2% din cazuri în unele serii. Alte complicații includ atelectazia, pneumotoraxul, pneumomediastinul și bronșiectazia.

Pe lângă convulsii, tabloul neurologic include hemoragie subarahnoidiană, encefalopatie și atrofie corticală.

Pot apărea tulburări electrolitice și dezechilibre acido-bazice, deshidratare și chiar pierdere în greutate din cauza dificultăților de hrănire și a vărsăturilor repetate. Alte complicații includ hernii lombare, inghinale sau ombilicale și prolaps rectal din cauza creșterii presiunii intraabdominale din cauza tusei și vărsăturilor; pot fi prezente și epistaxis, sângerări ale țesuturilor moi și otită medie. Tusea convulsivă este mai severă atunci când apare în primele șase luni de viață, în special dacă copilul a fost prematur, nu a fost imunizat sau are un program de vaccinare incomplet împotriva bolii.

Unele rapoarte din Statele Unite indică faptul că pneumonia apare în 22% din cazuri, convulsiile în 2% și encefalopatia în 0,05%, mai ales la copiii sub 12 luni.

10. CAZ CLINIC

Un sugar în vârstă de cinci luni cu sindrom pertussis a fost în contact cu un adolescent cu un tablou clinic similar. Ulterior, mai mulți membri ai familiei au dezvoltat tuse paroxistică, cu vărsături. Schema de vaccinare în cazul index a constat în două doze de vaccin pentavalent (DPT-HB-Hib). Hemoleucograma completă a sugarului a evidențiat leucocitoză și limfocitoză, cu limfocite atipice.

Tratamentul antimicrobian cu eritromicină a fost inițiat atât la pacient, cât și la contactele familiei. Starea pacientului se îmbunătățește. Se recomandă ca pacientul și, dacă este posibil, contactele acestuia să finalizeze schema de imunizări.

11. PROGNOZĂ

Cu cât copilul este mai mic, cu atât este mai mare riscul de complicații și deces; datele indică faptul că aproximativ 1% dintre copiii sub două luni și 0,05% dintre copiii cu vârsta cuprinsă între două și 11 luni prezintă risc de deces.

Totuși, deoarece majoritatea copiilor cu tuse convulsivă sunt spitalizați în unele țări, aceste cifre pot fi reprezentative atunci când expresia clinică a bolii este mai severă.

12. TRATAMENT

Copiii mici și pacienții cu boli severe ar trebui spitalizați pentru a trata cele mai frecvente complicații, cum ar fi apneea, hipoxia și dificultățile de hrănire, printre altele.

Agenții antimicrobieni administrați în stadiul cataral pot reduce severitatea bolii , dar trebuie recunoscut faptul că diagnosticul în acest stadiu nu este întotdeauna simplu, cu excepția cazului în care există un focar sau se suspectează contactul cu tusea. Odată ce tusea s-a instalat, este posibil ca antimicrobienele să nu aibă un efect benefic asupra tusei și a tabloului clinic, dar sunt recomandate pentru a reduce riscul de răspândire a microorganismului la persoanele susceptibile.

Medicamentul de elecție este estolatul de eritromicină, în doză de 40 până la 50 mg/kg/zi, administrat oral, în patru doze divizate, timp de 14 zile, pentru a preveni recidiva bacteriană. Macrolidele mai noi, cum ar fi azitromicina, în doză de 10 până la 12 mg/kg/zi, administrată oral, timp de cinci zile, sau claritromicina, în doză de 15 până la 20 mg/kg/zi, administrată oral, în două doze divizate, timp de șapte zile, pot fi la fel de eficiente ca eritromicina, cu mai puține efecte adverse și o tolerabilitate mai bună. Rezistența *Bordetella pertussis la* eritromicină și alte macrolide este rară. Stenoza pilorică hipertrofică a fost raportată la sugarii cu vârsta mai mică de două săptămâni, la care s-a administrat eritromicină orală; cu toate acestea, având în vedere severitatea bolii, eritromicina este încă recomandată ca medicament de elecție, iar familia trebuie informată în consecință. Trimetoprimul cu sulfametoxazol este o medicație alternativă pentru pacienții care nu tolerează eritromicina sau care pot avea o tulpină rezistentă. Doza recomandată este de 8 mg/kg/zi de trimetoprim și 40 mg/kg/zi de sulfametoxazol, împărțită în două prize.

Imunoglobulina specifică pentru tusea convulsivă este în curs de evaluare, la fel ca și utilizarea corticosteroizilor, albuterolului și a altor agenți beta-2 adrenergici.

Accentul trebuie pus pe chimioprofilaxia cu eritromicină în doză de 40 până la 50 mg/kg/zi, administrată oral în patru doze divizate, până la maximum 2 g/zi timp de paisprezece zile,

indiferent de vârstă sau statusul imunizării. Claritromicina și azitromicina pot fi tratamente alternative pentru pacienții care nu tolerează eritromicina.

Utilizarea timpurie a chimioprofilaxiei la contactele casnice și la alte contacte apropiate poate limita transmiterea secundară. Trebuie subliniat faptul că imunitatea la boală nu este absolută și că imunizarea poate să nu prevină infecția. Pacienții cu boală ușoară sau moderată pot să nu fie recunoscuți ca infectați cu această bacterie, dar pot totuși transmite boala.

Contactele cu vârsta sub șapte ani care nu au fost imunizate sau care au primit mai puțin de patru doze de vaccin trebuie să primească programul complet de imunizare sau să îl continue conform recomandărilor stabilite.

13. PREVENȚIE ȘI VACCINARE

Imunizarea universală este recomandată copiilor de toate vârstele, precum și celor sub șapte ani. Conform Cardului Național de Imunizare Mexican, vaccinul pentavalent este disponibil din 2007. Acest vaccin include fracția pertussis acelulară cu toxoid pertussis și hemaglutinină filamentoasă, toxoid difteric, toxoid tetanic, vaccin *Haemophilus influenzae* tip b și vaccin poliomielitic inactivat. Se administrează la vârsta de două, patru, șase și 18 luni, cu revaccinare la vârsta de patru până la șase ani utilizând DPT, care este compus din toxoid difteric, toxoid tetanic și vaccin pertussis cu celule întregi. Este posibil ca vaccinul DPT să fie înlocuit în viitor cu vaccinul pertussis acelular. Un vaccin pentru adolescenți și adulți (DTaP) cu antigen toxoid difteric redus și toxoid tetanic este, de asemenea, disponibil pentru administrare la adolescenți și adulți.

13.1 Vaccinarea sistemică la copii: vaccin pentavalent (DTAP/Hib/IPV)

În Mexic, se recomandă un total de cinci doze ca serie primară de vaccinare înainte de intrarea în școală:

Prima doză	2 luni	prin
a doua doză	4 luni	prin
a 3-a doză	6 luni	prin
A 4-a doză	Vârsta 15-18 luni	prin
A 5-a doză*	4 până la 6 ani	prin

*Numai DPT: difterie, tuse convulsivă cu celule întregi și tetanos.

Următoarele vaccinuri cu componente de anatoxină tetanică, anatoxină difterică și pertussis acelulară, precum și antigenele corespunzătoare, sunt disponibile pe piață (Tabelul 23-1).

Schema recomandată de vaccinare DTaP este la două, patru și șase luni, și din nou între patru și șase ani. A patra doză poate fi administrată la doisprezece luni, cu condiția să fi trecut șase luni de la a treia doză. A cincea doză nu este necesară dacă a patra doză a fost administrată la sau după vârsta de patru ani.

Doza și calea de administrare pentru vaccinurile menționate sunt de 0,5 ml, intramuscular, în coapsă pentru copiii mici și în mușchiul deltoid pentru copiii mai mari, adolescenți și adulți. Nu trebuie niciodată utilizată zona fesieră pentru administrarea acestor vaccinuri.

Se recomandă administrarea profilaxiei analgezice-antipiretice , de preferință cu paracetamol, 15 mg/kg/doză, pe cale orală, înainte sau când copilul primește vaccinarea și la patru până la opt ore după administrare, ceea ce poate reduce incidența reacțiilor adverse nedorite.

Reacțiile adverse asociate cu vaccinul împotriva pertussisului includ reacții locale precum roșeață, edem , indurație și durere la locul injectării; amețeli, anorexie, vărsături, plâns și febră de diferite grade. Acestea apar de obicei la câteva ore după vaccinare și, în general, nu lasă efecte de durată. Abcesele bacteriene sau sterile sunt rare după administrare; abcesele bacteriene indică o tehnică aseptică deficitară. Reacțiile alergice la vaccinul DPT au fost observate în aproximativ două cazuri la 100.000 de doze. Reacțiile anafilactice severe cu consecințe fatale sunt foarte rare. Urticaria poate apărea, dar nu contraindică neapărat administrarea dozelor viitoare.

Incidența convulsiilor care apar în primele 48 de ore de la administrarea vaccinului, în principal în cazul vaccinului cu celule integrale, a fost estimată la un caz la 1.750 de doze. Acest efect advers este semnificativ mai mic în cazul vaccinului pertussis acelular.

Episoadele hipotonice-hiporactive, numite și colaps sau stare asemănătoare șocului, au fost raportate cu o frecvență estimată de unul la 1.750 de doze, asociate în principal cu administrarea vaccinului cu celule întregi.

Febra mare care depășește 40,5 ° C apare la aproximativ - 0,6% dintre pacienți, în principal în cazul vaccinului cu celule integrale, și este mult mai puțin frecventă în cazul vaccinului acelular. Plânsul prelungit și alte reacții adverse sunt, de asemenea, semnificativ mai puțin frecvente în cazul vaccinului acelular.

14. CONTRAINDICAȚII

Reacție anafilactică imediată, encefalopatie în primele șapte zile de la administrarea vaccinului, cu alterarea stării mentale sau convulsii.

15. PRECAUȚII

- O convulsie cu sau fără febră, care apare la trei zile după administrarea vaccinului DPT sau DAPT.
- Plâns intens și inconsolabil, persistent, timp de trei ore sau mai mult în decurs de 48 de ore de la administrarea vaccinului.
- Colaps sau răspuns hipotonic-hiporeactiv în decurs de 48 de ore de la imunizare.
- Febră mai mare de 40,5 ° C în primele 48 de ore de la imunizare.

I Cuadro 23-1. Vacunas disponibles contra la tos ferina

Producto farmacéutico	*Fabricante*	*Antígenos*	*Uso recomendado*
Vacunas DTAP para niños menores de 7 años			
Tripedia (DTAP)	Sanofi Pasteur	PT, FHA	**Las cinco dosis**, niños de seis semanas a seis años
Infanrix (DTAP)	Glaxo-Smith-Kline Biologicals	PT, FHA, pertactina	**Las cinco dosis**, niños de seis semanas a seis años
TriHIBit (DTAP-Hib)	Sanofi Pasteur	PT, FHA	**Sólo la cuarta dosis**; TriHIBit puede utilizarse para la cuarta dosis después de tres dosis de DTAP o DTP y una serie primaria de cualquier vacuna contra Hib
Daptacel (DTAP)	Sanofi Pasteur	PT, FHA, pertactina, fimbrias de tipos 2 y 3	**Primeras cuatro dosis**, niños de seis semanas a seis años; puede utilizarse para la quinta dosis en un niño que ha recibido una o más dosis de DTP
Pediarix (DTAP-hepatitis B-IPV)	Glaxo-Smith-Kline Biologicals	PT, FHA, pertactina	**Primeras tres dosis** con intervalos de seis a ocho semanas a partir de los dos meses de edad; después, requieren dos dosis de DTAP para completar la serie de cinco dosis antes de los siete años de edad
Vacunas DTAP para adolescentes			
Boostrix	Glaxo-Smith-Kline Biologicals	PT, FHA, pertactina	Dosis única a los 11 o 12 años de edad en lugar de Td
Adacel	Sanofi Pasteur	PT, FHA, pertactina. Fimbrias de tipos 2 y 3	Dosis única a los 11 o 12 años de edad en lugar de Td

DTAP, vacuna con toxoides diftérico y tetánico, y pertussis acelular; PT, toxoide de pertussis; FHA, hemaglutinina filamentosa; Hib, vacuna contra *Haemophilus influenzae* tipo b; DTP, vacuna con toxoides diftérico y tetánico, y pertussis de células enteras; IPV, vacuna antipoliomielítica inactivada.

16. CONCLUZII

Tusea convulsivă (sau pertussis) este o boală infecțioasă a cărei incidență a fost redusă semnificativ datorită vaccinurilor disponibile încă din anii 1940. Cu toate acestea, în ciuda existenței unui vaccin excelent care a fost îmbunătățit în ultimii ani prin schimbarea formulării sale de la celulă întreagă la fracțiunea acelulară de *Bordetella pertussis,* cazurile acestei boli încă apar.

Motivele sunt diferite: unii copii sunt insuficient imunizați; în populațiile bine imunizate, cazurile de tuse convulsivă apar la alte vârste, cum ar fi adolescenții și adulții, iar cazuri de tuse convulsivă au fost detectate la copii foarte mici, sub șase luni, care nu au finalizat încă programul complet de vaccinare. În populațiile cu acoperire vaccinală scăzută, boala apare în principal la sugari și preșcolari, așa cum era frecvent în era prevaccinare. În populațiile bine vaccinate, boala este de obicei observată la copii în primele luni de viață, precum și la adolescenți și adulți.

Acest lucru se datorează a două situații: prima este că vaccinul , atunci când este administrat corect și la vârstele corespunzătoare, nu conferă imunitate, iar a doua este că un pacient care a avut boala nu dobândește imunitate pe viață.

Acest lucru ar trebui să impună adoptarea politicii de revaccinare a adolescenților și adulților împotriva bolii, deoarece există imunogene specifice disponibile pentru administrare la aceste vârste.

Publicul trebuie informat că toți copiii trebuie să primească imunizare specifică împotriva tusei convulsive începând cu vârsta de două luni, până la finalizarea numărului de doze recomandate în Cardul Național de Imunizare. Personalul medical trebuie încurajat prin sublinierea faptului că există puține contraindicații pentru administrarea vaccinului. Trebuie menționat faptul că sunt disponibile preparate speciale ale vaccinului antitussis pentru copiii mai mari, adolescenți și adulți și că boala nu conferă imunitate permanentă; dacă se dorește eradicarea, imunizarea

specifică trebuie administrată la vârstele menționate (Fig. 23-2; vezi insertul color).

BIBLIOGRAFIE

Cherry JD, Brunell PA, Golden GS *și alții.* Raportul grupului de lucru privind pertussisul și imunizarea împotriva pertussisului, 1988. *Pediatrics,* 1988;81 (supliment):933-984.

Cherry JD. Eficacitatea comparativă a vaccinurilor pertussis acelulare: o analiză a studiilor recente. *Pediatr Infect Dis J,* 199;16(4 supl) I:S90-S96.

Decker MD, Edwards KM. Vaccinuri acelulare împotriva pertussisului: răspunsul autorilor. *N Engl J Med,* 1996;334:1547-1548.

Programul global pentru vaccinuri. Pertussis în Statele Unite, 1997-2000. Starea vaccinurilor și imunizării la nivel mondial. Geneva, Organizația Mondială a Sănătății; și New York *MMWR,* 2001;51:73-76.

Halperin SA, Bortolussi R, Langley JM *și alții.* Un studiu randomizat, controlat cu placebo, privind chimioprofilaxia cu estolat de eritromicină pentru contacții casnici ai copiilor cu infecție cu *Bordetella pertussis cu cultură pozitivă* . *Pediatrics,* 1999;104:E42.

Halperin SA. Facultatea de Medicină Dalhousie, Halifax, Nova Scotia. Ar trebui adolescenții și adulții vaccinați împotriva tusei convulsive? *Infect Med,* 2001;18(10):473-475.

Nelson JD. Epidemiologia în schimbare a tusei convulsive la sugarii mici: rolul adulților ca rezervoare de infecție. *Am J Dis Child,* 1978;132:371-373.

Organizația Panamericană de Sănătate. Buletinul de Imunizare. Volumul XXIX, numărul 6, decembrie 2007.

Organizația Panamericană de Sănătate. Buletinul Imunizării. Volumul XXIX, numărul 4, august 2007.

Poolman JT, Hallander HO. Vaccinuri pertussis acelulare și rolul pertactinei și fimbriilor. *Expert Rev Vaccines,* 2007;6(1):47-56.

Senzilet LD, Halperin SA, Spika JS *și alții.* Tusea convulsivă este o cauză frecventă a tusei prelungite la adulți și adolescenți. *Clin Infect Dis,* 2001;32:1691-1697.

CAPÍTULO 24

Bronșiolita cauzată de virusul sincițial respirator

Dr. Daniel Ernesto Noyola Charpitel / Dra. Lizette Montejano Elias

Conținut

- 1. Definiţie
- 2. Epidemiologie
- 3. Etiologie
- 4. Fiziopatologie
- 5. Prezentare clinică
- 6. Complicații
- 7. Diagnostic
- 8. Constatări radiografice
- 9. Tratament
- 10. Prognoză
- 11. Prevenirea
- Literatură

1. DEFINIŢIE

Bronșiolita este o boală a copilăriei caracterizată prin inflamație acută și obstrucție a tractului respirator inferior, inclusiv a bronhiolelor. Semnul distinctiv al acestei afecțiuni este respirația șuierătoare, adesea însoțită de alte simptome respiratorii, cum ar fi nas curgător, tuse și febră. De obicei, este diagnosticată ca primul episod de obstrucție bronșică și respirație șuierătoare la un copil, spre deosebire de cazurile de hiperreactivitate bronșică sau astm, unde aceste manifestări clinice sunt recurente. Virusul sincițial respirator (VSR) este cea mai frecventă cauză a bronșiolitei.

2. EPIDEMIOLOGIE

Bronșiolita este o boală comună a copilăriei, cu cea mai mare incidență la copiii sub doi ani și este principala cauză a spitalizărilor infantile în timpul iernii în țările dezvoltate. Între 1980 și 1996, numărul de spitalizări pentru bronșiolită a crescut în Statele Unite. În 1996, 16,4% din totalul spitalizărilor copiilor sub un an din această țară s-au datorat bronșiolitei. Explicația acestei creșteri nu a fost pe deplin clarificată; cu toate acestea, s-a sugerat că utilizarea crescută a pulsoximetriei în evaluarea acestor pacienți ar putea explica parțial acest fenomen. Aproximativ 1 până la 2% dintre copii necesită spitalizare pentru această boală în primul an de viață, majoritatea fiind infectați cu virusul sincițial respirator (VSR). Unele rapoarte indică chiar rate mai mari de spitalizare pentru bronșiolită.

Majoritatea copiilor spitalizați cu infecții cu virusul sincițial respirator (VSR) au sub doi ani. S-a raportat că între 49% și 70% dintre copiii spitalizați cu infecție confirmată cu VSR au sub șase luni.

Întrucât agentul cauzator principal al bronșiolitei este virusul sincițial respirator (VSR), multe dintre caracteristicile epidemiologice ale acestei afecțiuni sunt legate de cele ale acestui virus. Aproape toți copiii prezintă infecția cu VSR în primii doi ani de viață. Douăzeci și doi la sută dintre copiii cu infecție cu VSR în primul an de viață dezvoltă afectarea tractului respirator inferior. Infecțiile cu VSR și, prin urmare, tabloul clinic al bronșiolitei, prezintă un model sezonier cu epidemii anuale, care apar de obicei în timpul iernii. Majoritatea acestor epidemii durează între două și cinci luni. Perioadele epidemice ale infecției cu VSR par a fi legate de caracteristicile geografice și climatice ale fiecărei populații.

Au fost descriși mai mulți factori care cresc riscul de infecție a tractului respirator inferior cauzată de virusul sincițial respirator (VSR). Printre factorii de risc identificați se numără vârsta sub șase luni, lipsa alăptării și frecventarea creșelor.

 . Sugarii cu anumite boli de bază, cum ar fi cardiopatia congenitală, antecedente de prematuritate și displazia bronhopulmonară, prezintă un risc mai mare de a dezvolta infecții severe și de a necesita spitalizare.

Rata mortalității cauzate de bronșiolită la copiii sub un an în Statele Unite este de doi la 100.000 de nou-născuți ; s-a raportat că 55% din aceste decese apar la sugari cu vârsta cuprinsă între una și trei luni. În Regatul Unit, rata mortalității la copiii sub un an atribuibilă virusului sincițial respirator a fost estimată la 8,4 la 100.000 de locuitori.

3. ETIOLOGIE

Virusul sincițial respirator (VSR) este principala cauză a bronșiolitei. Mai multe alte virusuri, inclusiv gripa, parainfluenza, metapneumovirusul uman și adenovirusurile, pot provoca, de asemenea, bronșiolită. Ocazional, *Mycoplasma - pneumoniae* poate fi agentul cauzal . În timpul anumitor epidemii de iarnă, VSR poate fi identificat drept cauză la până la 80% dintre copiii spitalizați cu bronșiolită. În orașul San Luis Potosí, s-a constatat că VSR este cel mai frecvent agent infecțios la pacienții spitalizați cu infecții ale tractului respirator inferior, inclusiv bronșiolită. VSR a fost detectat și în studii efectuate în Mexico City și Monterrey, adesea la copii cu bronșiolită.

Virusul sincițial respirator (VRS) aparține genului *Pneumovirus ,* din familia Paramyxoviridae. Virusul are două proteine principale pe suprafața sa, proteina G și proteina F. Aceste proteine sunt principalii antigeni împotriva cărora se produc anticorpi în timpul infecțiilor cu VSR.

4. FIZIOPATOLOGIE

Virusul sincițial respirator (VSR) se transmite prin contact strâns cu persoane care elimină virusul, prin contact cu secrețiile respiratorii care conțin virusul sau prin intermediul fomitelor. Virusul poate supraviețui pe anumite suprafețe timp de câteva ore, aspect care trebuie luat în considerare pentru a preveni transmiterea, în special în spitale. Principala cale de pătrundere a virusului este prin mucoasa nazală sau prin ochi. Perioada de incubație este de două până la opt zile.

Diagnosticul de bronșiolite se referă la inflamația căilor respiratorii mici. Deși poate rezulta din etiologii multiple, majoritatea cazurilor, în special în copilărie, se datorează infecțiilor virale. Atât din perspectivă clinică, cât și histopatologică, aceasta este adesea însoțită de modificări care afectează căile respiratorii mari, parenchimul pulmonar sau ambele. Interpretarea constatărilor patologice ale bronșiolitei necesită luarea în considerare a contextului clinic și radiografic al pacientului. Studiul patologic al cazurilor de bronșiolită virală este mai puțin frecvent, deoarece marea majoritate a cazurilor se rezolvă. Caracteristicile histopatologice includ infiltratul limfocitar peribronșic. Sunt prezente necroza epiteliului respirator, edemul căilor respiratorii și dopuri de mucus și fibrină care oclud parțial sau complet lumenul bronșiolar. Obstrucția afectează fluxul de aer, în special în timpul expirației, ducând la blocarea aerului și supradistensie pulmonară. Dacă obstrucția este completă, se dezvoltă atelectazia distală, o constatare frecventă la acești pacienți. Aceste modificări duc la o nepotrivire ventilație-perfuzie, ceea ce duce la dezvoltarea hipercapiei.

5. PREZENTARE CLINICĂ

Virusul sincițial respirator (VSR) poate provoca infecții ale tractului respirator la diferite niveluri, inclusiv rinită, rinofaringită, laringotraheită, bronșiolită și pneumonie. În cazul bronșiolitei, tabloul clinic începe de obicei cu afectarea căilor respiratorii superioare; simptomele observate frecvent includ rinoree evidentă, strănut, tuse și inflamație faringiană. Această fază durează de obicei două până la trei zile. Poate fi prezentă și febră, de obicei nu foarte mare. Ulterior, se poate observa o creștere a intensității tusei, precum și apariția semnelor de detresă respiratorie, respirație șuierătoare și refuz de a se hrăni oral. Detresa respiratorie poate progresa spre cianoză cu hipoxie și retenție de CO_2 . La nou-născuți, tabloul clinic este adesea atipică, iar simptomele respiratorii pot fi minime; poate fi caracterizat prin perioade de apnee, iritabilitate și alte simptome nespecifice.

Examenul fizic relevă grade variate de detresă respiratorie, de la tahipnee singură până la retracții intercostale, subcostale și sternale severe. Episoadele severe se pot manifesta cu cianoză. Cel mai caracteristic aspect este respirația șuierătoare la auscultația toracică. Poate fi prezentă și o scădere a intrării de aer în plămâni, împreună cu crepituri fine, transmise, deoarece bronșiolita poate fi însoțită de zone de atelectazie sau pneumonită virală. Alte constatări ocazionale includ conjunctivită sau otită medie concomitentă.

6. COMPLICAȚII

atelectazii sau zone de pneumonită virală, acestea fiind considerate parte a tabloului bronșiolitei și nu o complicație. Dezvoltarea pneumoniei bacteriene suprapuse este o complicație mai puțin frecventă la pacienții cu bronșiolită. Ocazional, infecțiile bacteriene apar concomitent cu bronșiolita, dar acestea sunt rare. Într-un studiu care a evaluat bacteriemia și infecțiile tractului urinar la copiii cu bronșiolită, s-a constatat o cultură de urină pozitivă la 1,9% dintre pacienți, iar bacteriemia nu a fost observată în niciun caz.

Insuficiența respiratorie apare ocazional, în special la sugarii mici și la pacienții cu boli preexistente , cum ar fi sugarii prematuri cu boli pulmonare cronice sau copiii cu cardiopatii congenitale.

7. DIAGNOSTIC

Hemoleucograma completă este de obicei normală, deși se pot observa atât limfocitoză, cât și neutrofilie cu neutrofilie în bandă.

Conform unui studiu realizat de Purcell și Fergie, numărul de leucocite din hemoleucograma completă nu pare a fi util în distingerea sugarilor cu infecție cu virusul sincițial respirator care au o complicație bacteriană de cei care nu au.

Diagnostic etiologic

Majoritatea unităților spitalicești nu dispun în prezent de capacități de diagnostic virologic. Cu toate acestea, spitalele cu laboratoare specializate pot detecta prezența virusului sincițial respirator la un număr mare de pacienți cu bronșiolită.

Una dintre cele mai frecvent utilizate tehnici pentru detectarea virusului sincițial respirator (VSR) este imunofluorescența. Sensibilitatea și specificitatea sa pentru detectarea acestui virus sunt ridicate, ceea ce o face foarte utilă. Alte tehnici utile includ ELISA în fază solidă (de exemplu, Directigen RSV, Becton Dickinson) și cultura virală. Detectarea virală folosind tehnici de biologie moleculară este în prezent limitată la laboratoarele de cercetare, dar are avantajul unei sensibilități mai mari decât alte metode.

8. CONSTATĂRI RADIOGRAFICE

Constatările radiografice tipice la pacienții cu bronșiolită includ hiperdistensia plămânilor cu aplatizarea hemidiafragmului; se poate observa o îngroșare peribronșică bilaterală la nivelul hilului, precum și orizontalizarea coastelor. Proiecția laterală arată o creștere a diametrului anteroposterior al toracelui. Având în vedere coexistența pneumoniei în unele cazuri de infecție cu virusul sincițial respirator, se pot găsi infiltrate interstițiale bilaterale. Se observă frecvent și zone de atelectazie, în special ale lobului superior drept. Ocazional, acestea pot fi interpretate greșit ca pneumonie bacteriană; cu toate acestea, pierderea aparentă de volum sugerează de obicei atelectazie. Rezolvarea unei zone de consolidare pe o radiografie efectuată la 24 până la 48 de ore după radiografia inițială confirmă constatarea atelectaziei. Examinările radiografice de rutină în cazurile tipice de bronșiolită nu par a fi foarte utile, în special la sugarii fără hipoxie și fără semne de detresă respiratorie.

9. TRATAMENT

Tratamentul pentru bronșiolită este de susținere. Este esențial să se asigure că pacientul primește suficiente fluide , fie oral, fie intravenos, dacă există detresă respiratorie semnificativă. Suplimentarea cu oxigen trebuie administrată pacienților cu hipoxemie. În cazuri severe, poate fi necesară ventilația mecanică.

Bronhodilatatoare. Administrarea bronhodilatatoarelor, fie oral, fie prin nebulizare, este frecventă la pacienții cu bronșiolită. Studiile randomizate nu au demonstrat un efect consistent al acestor medicamente asupra evoluției bolii. Recomandările recente sugerează că bronhodilatatoarele nu ar trebui utilizate în mod curent la toți pacienții cu bronșiolită.

S-a observat că există un subgrup de pacienți care răspund la bronhodilatatoare, în timp ce la alți pacienți evoluția bolii nu este practic modificată.

Steroizi. Utilizarea de rutină a steroizilor la pacienții diagnosticați cu bronșiolită nu este recomandată. Au fost efectuate mai multe studii pentru a evalua utilizarea lor la pacienții cu bronșiolită; majoritatea studiilor controlate nu au demonstrat un beneficiu al administrării lor, nici sistemic, nici prin aerosoli. **Montelukast.** Rezultatele unui studiu în care montelukast a fost administrat timp de patru săptămâni la sugari cu bronșiolită cauzată de virusul sincițial respirator au fost raportate recent . Numărul de zile fără simptome în timpul perioadei de tratament a fost mai mare la cei care au primit montelukast comparativ cu cei care au primit placebo. Cu toate acestea, nu s-au observat diferențe între grupuri în timpul urmăririi după terminarea tratamentului. Informațiile disponibile sunt limitate pentru a trage concluzii ferme cu privire la beneficiul potențial al acestui medicament la copiii cu bronșiolită.

Antibiotice. Deoarece etiologia acestei afecțiuni este virală, iar suprainfecțiile bacteriene sunt mai puțin frecvente , utilizarea antibioticelor la pacienții cu bronșiolită este rară. Utilizarea lor este indicată în cazurile în care este documentată o infecție bacteriană secundară.

10. PROGNOZĂ

Majoritatea sugarilor cu bronșiolită se recuperează complet, iar simptomele dispar. În unele cazuri, însă, severitatea bolii necesită îngrijire intensivă, iar decesul poate apărea chiar și în cazul copiilor cu cardiopatie congenitală. Sugarii cu cardiopatie congenitală prezintă un risc mai mare de a dezvolta infecții severe care necesită ventilație mecanică, spitalizare prelungită și au rate ale mortalității mai mari. De asemenea, trebuie remarcat faptul că copiii cu cardiopatie congenitală care prezintă infecție cu virusul sincițial respirator (VSR) în momentul intervenției chirurgicale cardiovasculare sunt mai predispuși la complicații postoperatorii decât cei fără infecție.

Mai multe studii au arătat că riscul de bronhospasm recurent crește după bronșiolită; infecțiile cu virusul sincițial respirator (VSR) par a fi cel mai frecvent asociate cu acest fenomen. Mecanismele responsabile de creșterea riscului de bronhospasm nu sunt pe deplin înțelese. Studiile de urmărire pe termen lung ale pacienților care au avut infecții respiratorii în timpul copilăriei timpurii au arătat că riscul de hiperreactivitate bronșică poate persista până la vârsta de 11 ani. În plus, anomalii ale testelor funcției pulmonare pot fi întâlnite la adulții tineri care au avut infecții ale tractului respirator inferior cauzate de VSR.

 în timpul copilăriei. Rezultatele unui studiu de urmărire a sugarilor prematuri care au primit palivizumab pentru prevenirea infecțiilor cu virusul sincițial respirator (VSR), precum și a sugarilor care nu au primit această profilaxie, au fost publicate recent . În acest studiu, sugarii care au primit palivizumab au prezentat episoade de hiperreactivitate bronșică mai rar decât cei care nu au primit acest tratament. Acest studiu sugerează că prevenirea infecțiilor cu VSR, pe lângă reducerea necesității de spitalizare în timpul copilăriei, ar putea reduce riscul episoadelor recurente de bronhospasm.

11. PREVENȚIE

Măsurile de prevenire a dezvoltării bronșiolitei pot fi împărțite în măsuri generale de prevenire a infecțiilor respiratorii și măsuri care vizează prevenirea agenților etiologici responsabili de aceasta.

În ceea ce privește măsurile generale, se consideră că unele intervenții (cum ar fi evitarea expunerii la fumul de tutun și alăptarea) reduc riscul ca un sugar să sufere de afecțiuni ale tractului respirator inferior și, prin urmare, ar trebui recomandate sistematic tuturor copiilor.

În ceea ce privește măsurile îndreptate împotriva agenților infecțioși , prevenirea infecțiilor cu virusul sincițial respirator este deosebit de relevantă, deoarece acesta este principalul agent care cauzează bronșiolita.

Timp de câteva decenii, s-au efectuat cercetări pentru a dezvolta vaccinuri împotriva virusului sincițial respirator (VSR). Primele studii clinice pentru prevenirea infecțiilor cu VSR au fost efectuate utilizând vaccinul inactivat cu formalină. Aceste studii au dat rezultate nesatisfăcătoare, deoarece subiecții care au primit vaccinul au prezentat o severitate crescută a infecțiilor ulterioare cu VSR. De atunci, au fost dezvoltate mai multe vaccinuri, inclusiv vaccinuri cu subunități și virusuri vii atenuate. Cu toate acestea, în prezent, niciun vaccin nu a demonstrat o eficacitate și o siguranță suficiente pentru utilizarea de rutină în prevenirea infecțiilor cu VSR.

Pe de altă parte, au fost dezvoltate medicamente pentru prevenirea infecțiilor cu virusul sincițial respirator (VSR) la sugarii cu risc crescut prin imunitate pasivă. Gamaglobulina hiperimună împotriva VSR s-a dovedit a fi eficientă în reducerea infecțiilor severe la sugarii cu risc. Cu toate acestea, aceasta trebuia administrată intravenos, așa că dezvoltarea anticorpilor monoclonali (palivizumab) pentru administrare intramusculară a reprezentat un progres semnificativ în prevenirea infecțiilor cu VSR. Acest medicament a demonstrat eficacitate în reducerea riscului de infecții severe și spitalizare la sugarii cu risc crescut și pentru profilaxie, în principal la sugarii prematuri sub 32 de săptămâni de gestație, sugarii cu displazie bronhopulmonară sau sugarii cu cardiopatie congenitală.

În urma introducerii palivizumabului în practica clinică, au fost efectuate mai multe studii pentru a evalua impactul acestuia. Aceste studii arată că rata de spitalizare la copiii cu risc crescut a scăzut semnificativ odată cu utilizarea acestui medicament. De exemplu, un studiu realizat în Statele Unite a raportat că doar 2,3% dintre pacienții care au primit palivizumab au necesitat spitalizare din cauza virusului sincițial respirator.

Palivizumab se administrează lunar în lunile în care virusul sincițial respirator (VSR) circulă în comunitate; de obicei, cinci doze oferă o protecție adecvată pe tot parcursul sezonului de circulație a VSR. Informațiile regionale privind modelele de circulație a VSR sunt utile pentru determinarea lunilor optime de administrare în fiecare localitate. De exemplu, în sudul Germaniei, s-au observat variații bianuale ale epidemiilor de VSR. Studiile efectuate în diferite locații arată variabilitate regională în apariția epidemiilor de VSR, unele regiuni înregistrând durate epidemice mai scurte, iar altele în care virusul poate circula pe tot parcursul anului.

LITERATURĂ

Academia Americană de Pediatrie. Diagnosticul și tratamentul bronșiolitei . *Pediatrics,* 2006;118:1774-1793.

Bisgaard H și Grupul de studiu privind Montelukast și Virusul Sincițial Respirator . Un studiu randomizat privind montelukastul în tratamentul postbronșiolitei cauzate de virusul sincițial respirator. *Am J Respir Crit Care Med,* 2003;167:379-383.

Boyce TG, Mellen BG, Mitchel EF, Jr, Wright PF, Griffin MR. Ratele de spitalizare pentru infecția cu virusul sincițial respirator în rândul copiilor din Medicaid. *J Pediatr,* 2000;137:865-870.

Bülow SM, Nir M, Levin E, *și alții.* Tratamentul cu prednisolon al infecției cu virusul sincițial respirator : un studiu controlat randomizat efectuat pe 147 de sugari. *Pediatrics ,* 1999;104:e77.

De Boeck K, Van der Aa N, Van Lierde S, Corbeel L, Eeckels R. Bronșiolita cu virus respirator sincițial: un studiu dublu-orb de eficacitate a dexametazonei. *J Pediatr,* 1997;131:919-921.

Deshpande SA, Northern V. Povara clinică și economică asupra sănătății a bolii cauzate de virusul respirator sincițial la copiii sub 2 ani dintr-o zonă geografică definită. *Arch Dis Child,* 2003;88:1065-1069.

Díez-Domingo J, Ridao-López M, Úbeda-Sansano I, Ballester-Sanz A. Incidența și costurile spitalizării pentru bronșiolită și infecții cu virusul sincițial respirator în Comunitatea Valenciană. Anii 2001 și 2002. *An Pediatr (Barc),* 2006;65:325-330.

Feltes TF, Cabalka AK, Meissner HC *și alții.* Profilaxia cu palivizumab reduce spitalizarea din cauza virusului sincițial respirator la copiii mici cu cardiopatie congenitală semnificativă hemodinamic. *J Pediatr,* 2003;143:532-540.

Fleming DM, Pannell RS, Cross KW. Mortalitatea la copii din cauza gripei și a virusului respirator sincițial. *J Epidemiol Community Health,* 2005;59:586-90.

Gadomski AM, Lichenstein R, Horton L, King J, Keane V, Permutt T. Eficacitatea albuterolului în tratamentul bronșiolitei. *Pediatrics,* 1994;93:907-912.

Glezen WP, Taber LH, Frank AL, Kasel JA. Risc de infecție primară și reinfecție cu virusul sincițial respirator. *Am J Dis Child,* 1986;140:543-546.

Hall CB, Kopelman AE, Douglas RG, Jr, Geiman JM, Meagher MP. Infecția neonatală cu virusul respirator sincițial. *N Engl J Med* 1979;300:393-396.

Hall CB, Powell KR, Schnabel KC, Gala CL, Pincus PH. Riscul de infecție secundară la sugarii spitalizați cu infecție virală respiratorie sincițială. *J Pediatr,* 1988;113: 266-271.

Hammer J, Numa A, Newth CJ. Reactivitatea la albuterol la sugarii cu insuficiență respiratorie cauzată de infecția cu virusul sincițial respirator. *J Pe diatr,* 1995;127:485-490.

Khnogphatthanayothin A, Wong PC, Samara Y, *și alții.* Impactul infecției cu virusul sincițial respirator asupra intervențiilor chirurgicale pentru cardiopatia congenitală: evoluție și prognostic postoperator. *Crit Care Med,* 1999;27:1974-1981.

Korpi M, Piipo-Savolainen E, Coronen K, Remes S. Morbiditate respiratorie la 20 de ani după infecția cu VSR în copilărie. *Pediatr Pulmonol,* 2004;38:155-160.

Kuppermann N, Bank DE, Walton EA, Senac MO, McCaslin I. Riscuri pentru bacteriemie și infecții ale tractului urinar la copiii mici cu febră și bronșiolită. *Arch Pediatr Adolesc Med,* 1997;151:1207-1214.

MacDonald NE, Hall CB, Suffin SC, Alexson C, Harris PJ, Manning JA. Infecția virală sincițială respiratorie la sugarii cu cardiopatie congenitală. *N Engl J Med,* 1982;307: 397-400.

Mallory MD, Shay DK, Garrett J, Bordley WC. Preferințe privind gestionarea bronșiolitei și influența pulsoximetriei și a frecvenței respiratorii asupra deciziei de internare. *Pediatrics,* 2003;111:e45-e51.

Mitchell I, Tough S, Gillis L, Majaesic C. Dincolo de studiile clinice randomizate controlate: o experiență „din viața reală" a prevenirii infecțiilor cu virusul sincițial respirator la sugari cu și fără palivizumab. *Pediatr Pulmonol* , 2006;41:1167-1174.

Montejano-Elías L, Noyola DE. Infecții cu metapneumovirus uman la copii și adolescenți. *Rev Enfer Infec Pediatr,* 2007;XX:74-79.

Muraira Gutiérrez A, Villarreal Castellanos E, Quiroga Garza A, Ábrego Moya V, Durán Rodríguez AG, Cárdenas del Castillo BG. Frecvența copiilor internați pentru virusul sincițial respirator în trei perioade de iarnă. *Rev Mex Pediatr,* 2003;70:167-170.

Murguía de Sierra T, Bustos E, Casasola Flores J, Gómez Barreto D. Rolul virusului respirator sincitial în infecțiile respiratorii inferioare într-un spital de pediatrie din Mexic. *Bol Méd Hosp Infant Méx,* 1995;52:17-22.

Noyola DE, Rodriguez-Moreno G, Sanchez-Alvarado J, Martinez-Wagner R, Ochoa-Zavala JR. Etiologia virală a infecțiilor tractului respirator inferior la copiii spitalizați din Mexic. *Pediatr Infect Dis J,* 2004;23:1 18-123.

Noyola DE, Zuviri-Gonzalez A, Castro-Garcia JA, Ochoa-Zavala JR. Impactul virusului sincițial respirator asupra internărilor în spital la copiii cu vârsta sub 3 ani. *J Infect,* 2007;54:180-184.

Oh PI, Lanctot KL, Yoon A *și alții.* Profilaxia cu palivizumab pentru virusul sincițial respirator în Canada: utilizare și rezultate. *Pediatr Infect Dis J,* 2002;21:512-518.

Openshaw PJ, Dean GS, Culley FJ. Legături între bronșiolita cauzată de virusul sincițial respirator și astmul infantil: abordări clinice și de cercetare. *Pediatr Infect Dis J,* 2003;22:S58-S65.

Patel H, Gouin S, Platt RW. Studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, privind administrarea orală de albuterol la sugari cu bronșiolită virală acută ușoară până la moderată. *JPediatr,* 2003;142:509-514.

Piippo-Savolainen E, Remes S, Kannisto S, Korhonen K, Korppi M. Astmul și funcția pulmonară la 20 de ani după respirația șuierătoare în copilărie: rezultate dintr-un studiu prospectiv de urmărire. *Arch Pediatr Adolesc Med,* 2004;158:1070-1076.

Purcell K, Fergie J. Lipsa utilității unui număr anormal de leucocite în prezicerea unei infecții bacteriene grave concomitente la sugari și copii mici spitalizați cu infecție a tractului respirator inferior cauzată de virusul sincițial respirator. *Pediatr Infect Dis J,* 2007;26:311-315.

Richter H, Seddon P. Budesonida nebulizată precoce în tratamentul bronșiolitei și prevenirea wheezingului postbronșiolitic. *J Pediatr,* 1998;132:849-853.

Schuh S, Lalani A, Allen U, *et al.* Evaluarea utilitatii radiografiei in bronsiolita acuta. *JPediatr,* 2007;150:429-433.

Shay DK, Holman RC, Newman RD, Liu LL, Stout JW, Anderson LJ. Spitalizări asociate cu bronchiolita în rândul copiilor din SUA, 1980-1996. *JAMA* , 1999;282:1440-1446.

Simoes EA, Groothuis JR, Carbonell-Estrany X, *și colab* . Profilaxia cu palivizumab , virusul sincițial respirator și respirația șuierătoare recurentă ulterioară. *J Pediatr* , 2007;151:34-42.

Simoes EA. Factori de risc de mediu și demografici pentru boala tractului respirator inferior cauzată de virusul sincițial respirator. *J Pediatr* , 2003;143: S118-S126.

Sorrentino M, Powers T. Eficacitatea palivizumabului: evaluarea rezultatelor din sezonul 1998-1999 al virusului respirator sincițial. Grupul de studiu privind rezultatele palivizumabului. *Pediatr Infect Dis J* , 2000;19:1068-1071.

Stein RT, Sherrill D, Morgan WJ *și alții.* Virusul sincițial respirator la o vârstă fragedă și riscul de respirație șuierătoare și alergii până la vârsta de 13 ani. *Lancet,* 1999;354:541-545.

Terletskaia-Ladwig E, Enders G, Schalasta G, Enders M. Definirea momentului apariției focarelor de virus sincițial respirator (VSR): un studiu epidemiologic . *BMC Infect Dis,* 2005;5:20.

Grupul de studiu Impact-RSV. Palivizumab, un anticorp monoclonal umanizat împotriva virusului sincițial respirator, reduce spitalizarea din cauza infecției cu virusul sincițial respirator la sugarii cu risc crescut. *Pediatrics,* 1998;102:531-537.

Grupul de studiu Prevent. Reducerea spitalizărilor pentru virusul sincițial respirator la sugarii prematuri și sugarii cu displazie bronhopulmonară utilizând profilaxia cu imunoglobulină pentru virusul sincițial respirator. *Pediatrics,* 1997;99:93-99.

Tristam DA, Welliver RC. Bronșiolită. În: Long SS, Pickering LK, Prober CG, eds. *Principii și practică în bolile infecțioase pediatrice.* Ediția a 2-a. Philadelphia: Churchill-Livingston 2003, 213-219.

Visscher DW, Myers JL. Bronșiolita: perspectiva patologului. *Proc Am Thorac Soc,* 2006;3:41-47.

Yusuf S, Piedimonte G, Auais A, *et al.* Relația dintre condițiile meteorologice și activitatea epidemică a virusului sincițial respirator. *Epidemiol Infect,* 2007;135:1077-1090.

CAPÍTULO 25

Pneumonie gripală

Dr. Víctor Manuel Granja Bermúdez / Dr. Georgette M. López Granja

Conținut

- 1. Introducción
- 2. Microbiología
- 3. Patogénesis
- 4. Inmunidad
- 5. Epidemiología
- 6. Manifestaciones clínicas
- 7.1 Vaccin antigripal
- 7.1.1 Imunogenitatea la copii
- 7.2 Eficacitate clinică
- 8. Tratament
- Literatură
- 7. Prevenire

1. INTRODUCERE

Dintre toți virusurile care infectează sistemul respirator, virusul gripal provoacă un număr semnificativ de boli respiratorii acute, de obicei *gripă* și *pneumonie* . Termenul „gripă" își are originea în Italia secolului al XV-lea, când epidemia era descrisă drept „gripa stelelor".

Prima pandemie de gripă înregistrată a avut loc în 1580. Au existat peste treizeci de pandemii; cea mai mare a fost pandemia din 1918-1919. Devastarea provocată de gripa spaniolă din 1918, responsabilă pentru cel puțin 40 de milioane de decese, servește ca o reamintire a pagubelor pe care acest virus este capabil să le provoace, iar aceasta s-a datorat unui virus H1N1 similar cu tulpina apărută în 1977. Acest lucru sugerează, de asemenea, că tulpinile de gripă pentru oameni recirculează și este posibil ca doar câteva hemaglutinine și neuraminidaze să fie legate de virulența la oameni. Virusul gripal A a fost izolat de Smith și colegii săi în 1933. Virusul gripal B a fost izolat de Francis în 1940, iar virusul gripal C în 1951 de Taylor.

Burneo, în 1936, a descoperit că virusul gripal se poate dezvolta în ouă de găină embrionate, ceea ce a dus la studii intensive ale proprietăților virusului și la dezvoltarea ulterioară a vaccinurilor inactivate.

Studiile genetice și serologice au arătat că atât anticorpii anti-hemaglutinină, cât și cei anti-neuraminidă ai tulpinilor din 1957 și 1968 sunt strâns înrudiți cu cei găsiți la rațe. Virusul gripal poate fi detectat din apa din lacuri și ferme piscicole, de unde se pare că transmite infecția la o mare varietate de specii de păsări cu diferite rute de migrație. Virusul gripal poate provoca, de asemenea, pandemii, în timpul cărora procentul de îmbolnăviri și decese legate de gripă și complicațiile acesteia poate crește substanțial. Virusul gripal provoacă boli la toate grupele de vârstă. Rata de infecție este mai mare la copii, dar rata bolilor grave și a deceselor este mai mare la adulții cu vârsta peste 65 de ani și la persoanele de orice vârstă cu afecțiuni medicale preexistente care le cresc riscul de complicații cauzate de gripă.

2. MICROBIOLOGIE

Virusurile gripale A și B sunt virusuri ARN; aparțin familiei Orthomyxovirus și genului *Influenzavirus.* Virusul gripal C aparține unui gen diferit și nu are antigene comune cu virusurile gripale A sau B. Tipurile A și B sunt cei mai importanți agenți patogeni umani. Există trei tipuri antigenice principale de virusuri gripale A, B și C, precum și mai multe subtipuri. Virusurile A și B sunt încapsulate, conținând opt segmente de ARN care codifică 10 proteine, iar virusul gripal C conține șapte segmente. Învelișul virionului conține mai multe proteine structurale, inclusiv matricea (M), nucleocapsida și trei proteine mari care funcționează în replicarea și transcripția ARN-ului (Tabelul 25-1). Peplomerii externi, sau „vârfurile", constau din două glicoproteine: hemaglutinina (HA), implicată în legarea...

I Cuadro 25-1. Proteínas de virus de la influenza A

Proteínas	*Función*
Hemaglutinina (H o HA)	Unión, fusión, entrada
Neuraminidasa (N o NA)	Facilita la liberación del virus
PB1, PB2, PA	Actividad polimerasa de ARN; las mutantes confieren atenuación de las cepas en vacunas adaptadas al frío
Proteína del núcleo (NP)	Se une al ARN viral
Proteína de matriz M1	La proteína más común del virus
Proteína de matriz M2	Mantiene la acidez del microambiente de Golgi en las células infectadas; las mutaciones confieren resistencia a la amantadina, rimantidina
Proteínas no estructurales (NS1, NS2)	Función desconocida

virusul cu celula și în inițierea infecției și neuraminidaza (NA), care facilitează eliberarea virusului din celule.

Aceste două glicoproteine prezintă o variație antigenică substanțială, bine documentată în virusul gripal A; au fost recunoscute 15 subtipuri de hemaglutinină și nouă subtipuri de neuraminidază. Printre aceste subtipuri, trei subtipuri de hemaglutinină (H1, H2 și H3) și două subtipuri de neuraminidază (N1 și N2) au fost identificate ca fiind cauzatoare de boli la om. Imunitatea la diferiții antigeni de hemaglutinină protejează împotriva infecției recurente sau reduce severitatea acesteia (Fig. 25-1; vezi insertul color). Variația antigenică rezultă din mutații în segmentele de acid ribonucleic în timpul replicării virale, cu modificarea consecventă a secvenței de aminoacizi a hemaglutininei sau neuraminidazei. Din 1977, virusurile gripale A, H1N1 și H3N2, precum și virusurile gripale B, se află în circulație universală (Fig. 25-1, vezi insertul color).

Aceste variante antigenice responsabile de focarele epidemice stau la baza încorporării uneia sau mai multor tulpini noi în fiecare an în vaccinul antigripal.

3. PATOGENEZĂ

Modul predominant de transmitere a gripei este de la persoană la persoană, prin inhalarea de aerosoli și picături expulzate la tuse sau strănut. Virusul pătrunde în gazdă prin tractul respirator, ajungând la ținta sa, în principal celulele epiteliale columnare ale tractului respirator. Aceste celule sunt susceptibile la infecție dacă receptorul viral este prezent și funcțional. Astfel, receptorii virali determină tropismul. Replicarea virusului gripal la om este în general limitată la celulele epiteliale ale tractului respirator superior și inferior. Odată ce virusul a infectat eficient celulele epiteliale, replicarea are loc în câteva ore, producând mii de virioni. Particulele infecțioase sunt eliberate preferențial din membrana apicală a celulelor epiteliale în căile respiratorii printr-un proces numit *înmugurire.* Aceasta facilitează dispersia rapidă în plămâni datorită infecției rapide a celulelor vecine.

În cele din urmă, unele studii pe animale au arătat că locul de inoculare poate determina calea de transmitere a virusului gripal la gazdă. Hiperreactivitatea bronșică, obstrucția predominantă a căilor respiratorii mici și difuzia afectată sunt constatări frecvente în infecția gripală. Hiperreactivitatea și bronhoconstricția pot persista pentru o perioadă prelungită, în special în bolile alergice, și pot rezulta dintr-un profil de citokine proinflamatorii care interferează cu capacitatea de a induce toleranță la alergenii aerosolizați.

În infecția gripală, inflamația alveolară severă care se prezintă sub formă de pneumonie virală este rară și se manifestă de obicei prin inflamația extinsă a tractului respirator inferior și superior, cu pierderea celulelor ciliate, ceea ce duce ulterior la hiperemie sau hemoragie a celulelor ciliate, cu infiltrare de neutrofile și celule mononucleare.

4. IMUNITATE

Anticorpii împotriva hemaglutininelor neutralizează virusul și reduc, de asemenea, replicarea virală și boala. Un răspuns anticorp împotriva nucleocapsidei și matricei nu pare să ofere protecție (Fig. 25-2; vezi insertul color). Celulele virale infectate sunt atacate de limfocitele T. La persoanele cu imunodeficiențe ale celulelor T, eliminarea virală și rezolvarea bolii sunt întârziate. Antigenele CD8+ și de histocompatibilitate de clasa I restricționează subpopulațiile de celule T citotoxice, recunosc hemaglutinina (HA), matricea (proteina M), nucleoproteina (NP) sau o polimerază (PB2) și oferă ambele tipuri de imunitate: imunitate specifică de subtip și imunitate specifică încrucișată reactivă.

5. EPIDEMIOLOGIE

Gripa a primit recent o recunoaștere considerabilă ca o amenințare serioasă care ar putea provoca următoarea pandemie.

Două caracteristici conferă virusului gripal o capacitate rapidă de răspândire: în primul rând, capacitatea sa de a apărea și de a circula în rezervoarele aviare și porcine înainte de a se răspândi la oameni la intervale neregulate; și în al doilea rând, variația sa antigenică rapidă și imprevizibilă a unor ținte imunologice importante odată ce virusul s-a stabilit la om. În plus, de-a lungul istoriei, am văzut pandemii cu progresie rapidă care afectează întreaga umanitate, odată cu apariția unui virus pentru care populația generală are o imunitate redusă. Ceea ce a fost subestimat în mod constant este povara asupra sănătății, socială și economică asociată cu gripa sezonieră sau interpandemică.

Gripa sezonieră în Statele Unite rămâne cea mai frecventă cauză infecțioasă de deces, responsabilă pentru aproximativ - 40.000 de decese și cel puțin 150.000 de spitalizări anual. În fiecare an, între 12 și 20% din populație este infectată cu virusul gripal. Cele mai vulnerabile grupuri de populație sunt adulții în vârstă, nou-născuții și sugarii; se estimează că mai puțin de 1% dintre cei de 65 de ani și peste și 2 din 1.000 de copii sub un an sunt spitalizați din cauza gripei în fiecare an. Focarele de gripă sunt frecvente și au fost observate într-o gamă largă de contexte, inclusiv transportul aerian, căminele de tineret, școlile, spitalele și creșele. Focarele pot fi explozive, cu rate de atac care depășesc 60% în perioade de până la 10 zile. Nu există studii controlate care să definească un număr minim de cazuri necesare pentru a constitui un focar de gripă și nici condițiile care permit răspândirea gripei de la un singur caz. Infecțiile sporadice ale tractului respirator apar cu o rată de aproximativ un caz la fiecare șapte zile într-o unitate de 40 de locuitori. Prin urmare, se așteaptă să apară două infecții fără legătură într-o perioadă de 72 de ore, cu o frecvență de 7%, și trei infecții fără legătură în aceleași 72 de ore, cu o frecvență de doar 2%. Experții recomandă ca un focar să fie definit ca fiind trei infecții acute ale tractului respirator care apar în decurs de 72 de ore în aceeași locație.

Testele de laborator sunt un instrument util pentru a determina dacă un focar de infecții ale tractului respirator este cauzat de gripă, deoarece gripa este clinic imposibil de distins de bolile cauzate de alte virusuri la adulții în vârstă și copiii mici. Noile tulpini ale virusului gripal care apar în fiecare an și provoacă focare de gripă sezonieră sunt strâns legate de tulpinile anterioare. Majoritatea oamenilor au dezvoltat un anumit grad de imunitate ca urmare a expunerii anterioare la aceste tulpini înrudite, ceea ce face ca gripa sezonieră să fie o amenințare în primul rând pentru cei cu imunitate parțială.

În schimb, tulpinile responsabile de provocarea pandemiilor nu au legătură cu tulpinile anterioare și, prin urmare, nu există imunitate de turmă. Instituțiile închise de toate tipurile (orfelinate, centre de plasament, internate) trebuie să ia în considerare modul de prevenire a infecțiilor cu gripă și modul de gestionare adecvată a cazurilor pozitive. Deși multe instituții au facilități de izolare pentru a preveni contagiunea, acest lucru nu va fi fezabil pentru multe dintre ele. Intervențiile non-farmaceutice (tehnica adecvată de spălare a mâinilor, restricțiile privind vizitatorii etc.) pot reduce riscul și pot atenua într-o oarecare măsură impactul focarelor; eficacitatea lor este evident limitată și trebuie completată cu o terapie antivirală adecvată.

În absența rezistenței la medicamente, profilaxia s-a dovedit a fi la fel de eficientă ca tratamentul.

În Nicaragua, precum și în alte țări din America Centrală și de Sud , Centrul pentru Cercetarea Bolilor Tropicale, condus de Dr. Tadeusz Kochel din Lima, Peru, realizează un studiu de supraveghere a gripei. Se raportează că, în timpul analizei rezultatelor din 2007, din cele 383 de probe obținute în Nicaragua de la pacienți cu afecțiuni asemănătoare gripei, un total de 98 de izolate (aproximativ 25%) au fost efectuate pentru cultură celulară și secvențiere. Au fost obținute următoarele rezultate: 41 de probe au fost pozitive pentru gripa A, 20 pozitive pentru virusul sincițial respirator (VSR) și 10 pozitive pentru adenovirus și virusul parainfluenza. În ceea ce privește genotipurile, s-a constatat că la începutul anului 2007 tulpina cea mai circulantă a fost gripa A/H1, dar până la sfârșitul acelui an tulpina cea mai frecvent izolată a fost gripa A/H3.

6. MANIFESTĂRI CLINICE

Parametrii clinici predominanți ai gripei variază în funcție de vârstă. Cu cât pacientul este mai tânăr, cu atât este mai dificil să se facă distincția între infecția gripală și alte boli febrile. Pneumonia gripală la copii variază în ceea ce privește simptomele și se prezintă ca o infecție tipică a tractului respirator inferior; cu toate acestea, este dificil de diagnosticat clinic, deoarece nu există semne sau simptome patognomonice. În plus, în timpul sezonului gripal apar și alte tipuri de infecții respiratorii virale; prin urmare, morbiditatea asociată în rândul sugarilor și copiilor mici poate fi subestimată.

Între 1980 și 1999, la Spitalul Universitar din Turku, Finlanda, a fost efectuat un studiu retrospectiv pe 683 de copii pentru a determina manifestările clinice ale infecției cu gripă, distribuția acesteia pe vârste și afecțiunile asociate . Majoritatea copiilor s-au prezentat cu febră și convulsii febrile, rinoree și tuse. Gripa se prezintă de obicei cu un debut brusc al febrei, care poate duce la convulsii febrile la unii copii; acest lucru apare mai frecvent decât în cazul adenovirusurilor sau virusurilor paragripale.

Vărsăturile și diareea au fost frecvente, dar nu simptomele predominante. Copiii cu vârsta de trei ani și peste

au fost supuși unei evaluări a durerii, în care au raportat dureri de cap și mialgie, deși acestea sunt mai frecvente la adulți. Dintre toți copiii, 57% au fost spitalizați; dintre aceștia, aproximativ 8,5% au dezvoltat pneumonie, printre alte afecțiuni precum otita medie, laringotraheobronșita și encefalita. Juven și colab. au detectat virusul gripal la 4% din 254 de copii cu pneumonie dobândită în comunitate; jumătate dintre aceștia au prezentat o infecție mixtă cu *Streptococcus pneumoniae.* Într-un alt studiu caz-control realizat de O'Brien și colab., pneumonia pneumococică severă a fost asociată cu o infecție anterioară cu virusul gripal.

În Turku, Finlanda, 78% dintre pacienți aveau sub patru ani. Neuzil și colab. estimează că rata de spitalizare atribuibilă infecției cu gripă la copiii sănătoși cu vârsta sub un an este aceeași ca la adulții aflați în condiții de risc ridicat. S-a constatat că copiii de vârstă școlară sunt principalii răspânditori ai infecției cu gripă B, deși majoritatea copiilor spitalizați sunt sugari.

7. PREVENȚIE

7.1 Vaccin antigripal

Vaccinurile antigripale inactivate conțin trei tulpini de virus (de obicei două de tip A și una de tip B). De obicei , una sau două tulpini sunt schimbate în fiecare an, anticipând tulpinile predominante care vor circula în Statele Unite în iarna următoare.

Vaccinul cu virus inactivat distribuit în Statele Unite utilizează subvirioni preparați prin perturbarea membranei lipidice a virusului sau un vaccin obținut din antigen de suprafață purificat. Un vaccin trivalent, crioconservat, obținut din virusuri atenuate, a fost preparat folosind reasignarea virală și se administrează intranazal.

7.1.1 Imunogenitatea la copii

Din cauza experienței imunologice limitate cu virusul gripal la copiii sub nouă ani, de obicei se administrează două doze de vaccin la un interval de o lună pentru a produce un răspuns anticorp satisfăcător (Tabelul 25-2).

7.2 Eficacitate clinică

În cazul bolilor respiratorii acute, eficacitatea clinică nu este la fel de pronunțată la copii ca la adulți, din cauza frecvenței infecțiilor tractului respirator superior și a manifestărilor clinice asemănătoare gripei cauzate de alte virusuri la copiii mici. La persoanele sănătoase, protecția variază de la 70 la 80%, cu limite de 50 la 95%, iar aceasta variază în funcție de cât de apropiată este tulpina vaccinală de tulpina naturală.

8. TRATAMENT

Medicamentele antivirale și vaccinurile recent dezvoltate oferă noi metode de prevenire și tratare a gripei. Vaccinul viu atenuat, administrat nazal, este sigur și eficient pentru utilizare la copii. Inhibitorii de neuraminidază, cum ar fi zanamivirul și oseltamivirul, s-au dovedit eficienți în tratarea gripei. Principalele avantaje ale inhibitorilor de neuraminidază, comparativ cu amantadina și rimantadina, sunt că produc mai puține efecte adverse, sunt eficienți atât împotriva gripei A, cât și a celei B, iar rezistența este rară.

În studiile de teren, cel mai mare beneficiu al - medicamentelor antigripale se obține atunci când terapia este inițiată devreme, în primele 48 de ore de la debutul simptomelor. Studiile care susțin utilizarea inhibitorilor de neuraminidază pentru tratarea copiilor spitalizați cu gripă sau a sugarilor cu vârsta sub un an nu sunt încă disponibile, dar pacienții spitalizați cu gripă severă pozitivă pentru antigenul gripal pot beneficia de terapia antivirală, indiferent de durata simptomelor. Se recomandă ca terapia antivirală pentru gripă să se bazeze pe detectarea virusului confirmată în laborator.

Rezultatele unei analize din 2006 realizate de Jefferson și Demicheli arată că amantadina și rimantadina sunt eficiente și relativ sigure pentru profilaxia și tratamentul simptomelor gripei de tip A. Rolul amantadinei în profilaxie (eficacitate 61%) și tratament (scurtarea duratei bolii cu o zi) este incontestabil și nu a necesitat investigații suplimentare în comparație cu placebo. Rimantadina pare la fel de eficientă pentru profilaxie (72%), dar într-o comparație directă cu placebo, când s-a aplicat un model cu efecte aleatorii, limita inferioară a intervalului de încredere de 95% nu a atins semnificație statistică. Ambele medicamente trebuie utilizate numai în situații de urgență, când toate celelalte măsuri au eșuat. Pe lângă tratament, antiviralele pot fi utilizate profilactic în situații specifice în care vaccinarea nu este posibilă sau eficientă. Datorită variațiilor anuale ale epidemiei de gripă, momentul și durata chimioprofilaxiei vor fi determinate în funcție de datele locale de supraveghere epidemiologică.

BIBLIOGRAFIE

Ampofo K, Gesteland PH, Bender J, *și alții.* Epidemiologie, complicații și majoritatea spitalizărilor la copiii cu infecție gripală confirmată prin laborator. *Pediatrics,* 2006;118:2409-17.

Bridges CB, Fukuda K, Uyeki TM, Cox NJ, Singleton JA. Prevenirea și controlul gripei: recomandări ale Comitetului consultativ pentru practici de imunizare (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Report,* 2002;51:1-31.

Centrele pentru Controlul și Prevenirea Bolilor. Măsuri de control al infecțiilor pentru prevenirea și controlul transmiterii gripei în unitățile de îngrijire pe

Cuadro 25-2. Esquema recomendado para la administración intramuscular de la vacuna de la influenza

Edad	Vacuna	Dosis	Número de dosis
[redacted]			

Tomado de: Red Book. 16a. ed.
Los niños que experimentan una cepa similar del virus por infección o vacunación desencadenan una respuesta intensa e inmediata de anticuerpos a una dosis de la vacuna.

termen lung. Actualizare 6 februarie 2007.

Chiu SS, Tse CY, Lau YL, Peiris M. Infecția cu gripă A este o cauză importantă a convulsiilor febrile. *Pediatrics,* 2001;108:e63.

Gubareva LV, Kaiser L, Hayden FG. Inhibitori ai neuraminidazei virusului gripal . *Lancet,* 2000;355:827-35.

Hedrick JA, Barzilai A, Behre U *și alții.* Zanamivir pentru tratamentul infecției simptomatice cu gripă A și B la copiii cu vârsta cuprinsă între cinci și doisprezece ani: un studiu controlat randomizat. *Pediatr Infect Dis J,* 2000;19:410-7.

Izurieta HS, Thompson WW, Kramarz P, *și alții.* Gripa și ratele de spitalizare pentru boli respiratorii la sugari și copii mici . *N Engl J Med,* 2000;342:232-9.

Jefferson T, Demicheli V, Di Pietrantonj C, Rivetti D. Amantadină și rimantadină pentru gripa A la adulți. (Traducerea Cochrane Review.) În: *The Cochrane Plus Library,* 2007, numărul 4.

Juven T, Mertsola J, Waris M *și alții.* Etiologia pneumoniei dobândite în comunitate la 254 de copii spitalizați. *Pediatr Infect Dis J,* 2000;19:293-8.

Loeb M, McGeer A, McArthur M, Peeling RW, Petric M, Simor AE. Supravegherea focarelor de infecții ale tractului respirator în căminele de bătrâni. *CMAJ,* 2000;162:1133-7.

Mitchell R, Huynh V, Pak J, Thompson S, Noseworthy AL. Focar de gripă într-un cămin de îngrijire pe termen lung din Ontario: ianuarie 2005. *Can Commun Dis Rep* , 2006;32:257-62.

Neuzil KM, Mellen BG, Wright PF, Mitchel EF, Jr, Griffin MR. Efectul gripei asupra spitalizărilor, vizitelor ambulatorii și curelor de antibiotice la copii. *N Engl J Med,* 2000;342:225-31.

Neuzil KM, Zhu Y, Griffin MR *și alții.* Povara gripei interpandemice la copiii cu vârsta sub 5 ani: un studiu prospectiv de 25 de ani. *J Infect Dis* , 2002;185:147-52.

Perrotta DM, Decker M, Glezen WP. Spitalizările pentru boli respiratorii acute ca măsură a impactului gripei epidemice. *Am J Epidemiol,* 1985;122:468-76.

Direcția Sănătate Publică și Îngrijire pe Termen Lung, Ministerul Sănătății și Îngrijirii pe Termen Lung din Ontario. Ghid pentru controlul focarelor de infecții respiratorii în căminele de îngrijire pe termen lung. Ministerul Sănătății și Îngrijirii pe Termen Lung din Ontario, 2004. Accesat la 8 octombrie 2007.

Schanzer DL, Tan JM, Winchester BT. Decese atribuibile gripei. Canada 1990-1999. *Epidemiol Infect,* 2007;29:622-9.

Specter S, Hodinka RL, Young SA. Manual de virologie clinică. Ediția a 3-a. *Morbid Mortal Weekly Rep,* 2003;52 (nr. RR-81):1-31.

Sugaya N, Mitamura K, Nirasawa M, Takahashi K. Impactul epidemiilor de gripă și virus respirator sincițial de iarnă asupra internărilor pediatrice într-un spital general urban. *J Med Virol,* 2000;60:102-6.

Thompson WW, Shay DK, Weintraub E, *și alții.* Spitalizări asociate gripei în Statele Unite. *JAMA,* 2004;292:1333-40.

Thompson WW, Shay DK, Weintraub E, *și alții.* Mortalitatea asociată cu gripa și virusul sincițial respirator în Statele Unite. *JAMA,* 2003;289:179-86.

Tsiodras S, Mooney JD, Hatzakis A. Rolul terapiei antivirale combinate în gripa pandemică și implicațiile stocării. *BMJ,* 2007;334:293-4.

Tsitoura DC, Kim S, Dabbagh K, Berry G, Lewis DB, Umetsu DT. Infecția respiratorie cu virusul gripal A interferează cu inducerea toleranței la aeroalergeni. *J Immunol,* 2000;165:3484-91. Rezumat.

Whitley RJ, Hayden FG, Reisinger KS *și alții.* Tratamentul oral cu oseltamivir al gripei la copii. *Pediatr Infect Dis J,* 2001;20:127-33.

CAPÍTULO 26

Neumonie por metaneumovirus uman

Dr. Guillermo Soza Contreras

Conținut

1. Generalități
2. Taxonomie și structura genomică a hMPV
3. Epidemiologie
4. Demonstrații clinici
5. Diagnostic
6. Prevenirea și tratament
7. Rezumat
Literatură

1. INFORMAȚII GENERALE

Printre agenții virali care cauzează infecții respiratorii acute, există un grup *clasic* format din următorii: virusul sincițial respirator (VSR), virusurile gripale A și B (IVA-IVB), virusurile parainfluenza 1 până la 4 (PIV1, PIV2, PIV3, PIV4), adenovirusul (AdV) și rinovirusul (RV). Recent, *au fost identificați și alți agenți virali emergenți,* și anume: metapneumovirusul uman (hMPV), coronavirusul olandez (hCoV-NL), coronavirusul din Hong Kong (hCoV-HK), coronavirusul SARS (SARS-CoV), virusul gripei aviare (AIV), virusul Hendra (HV) și virusul Nipah (NV).

Metapneumovirusul este un agent identificat recent. În 2001, Van den Hoogen și colab., într-un studiu efectuat pe 20 de copii olandezi cu tablouri clinice similare infecției cu VSR, au izolat un paramixovirus care a fost identificat provizoriu ca un nou membru al genului *Metapneumovirus,* pe baza studiilor virologice, a secvenței omoloage și a constelației genetice. Studiile ulterioare au arătat că virusul circula la om de cel puțin cincizeci de ani și că toți copiii olandezi fuseseră expuși la acest agent până la vârsta de cinci ani.

2. TAXONOMIE ȘI STRUCTURĂ GENOMICĂ DEL hMPV

Este un agent viral aparținând ordinului *Mononegavirales,* familiei *Paramyxoviridae* și subfamiliei *Paramyxovirinae.* Există două genuri în cadrul acestei subfamilii: *Metapneumovirus* și *Pneumovirus* . Genul *Pneumovirus* include VRS (uman, ovin, bovin) și *pneumovirusul* șoarece (MPV). Genul *Metapneumovirus* include metapneumovirusul aviar (APV) și metapneumovirusul uman (hMPV).

Structura sa genomică este caracterizată ca un virus ARN cu sens negativ, cu o lungime de 13,4 kb. Acesta este alcătuit din opt factori de transcripție deschiși (ORF) care transcriu opt proteine virale, care sunt proteine de suprafață transmembranare: proteine de fuziune (F), proteine de joncțiune (G), proteine mici hidrofile neiglicozilate (SH), proteine matriceale (M1, M2), proteine asociate nucleocapsidei (N), fosfoproteine (P) și polimerază (L). Analiza filogenetică identifică două linii sau grupuri (A și B), cu o similaritate genetică de 80-88%, două subgrupuri în cadrul fiecărei linii (A1 și B2) și o identitate genetică de 93-100%. Tulpinile genetice din ambele linii circulă anual.

O comparație a hărții genomului metapneumovirusului uman (hMPV) cu cea a metapneumovirusului aviar (APV) și a virusului respirator sincițial uman relevă similaritatea dintre secvențele lor genetice. Genomul hMPV este alcătuit din ARN monocatenar, similar cu alte paramixovirusuri. Posedă o învelișă lipidică care conține proteine membranare. Îi lipsesc hemaglutinina și neuranimidaza *(Pneumovirinae).* Analiza filogenetică a secvenței genetice a tulpinilor din diferite părți ale lumii definește două grupuri majore (A și B), fiecare cu două subgrupuri minore (subgrupurile A1 și A2 și B1 și B2). La om,

aceste subgrupuri nu sunt distincte din punct de vedere antigenic.

Presiunea exercitată de sistemul imunitar influențează tiparele circulatorii. În aceeași perioadă, acestea se pot altera-

 În aceeași populație pot fi prezente sau coexista diferite serogrupuri . Cu toate acestea, în general predomină grupa A, producând o infecție primară legată de infecția căilor respiratorii inferioare și o reinfecție legată de infecția căilor respiratorii superioare.

Folosind un microscop electronic, în interior pot fi observate particule sferice cu dimensiuni cuprinse între 150 și 160 nm . Virusul măsoară în medie 209 nm, anvelopa sa este de 13 până la 17 nm, iar nucleocapsida măsoară aproximativ 17 nm.

3. EPIDEMIOLOGIE

Studiile retrospective inițiale (van den Hoogen, Boivin) au detectat hMPV în 6 până la 15% din serurile care au fost testate negativ pentru alte virusuri. Un studiu realizat în Hong Kong în 2003 a constatat rate de pozitivitate de 6% în serul pacienților cu vârsta sub 18 ani, iar în 2004 în Canada, 6% din seruri au fost pozitive la copiii cu vârsta sub trei ani.

În diferite părți ale lumii, inclusiv în America Latină (Mexic, Brazilia, Chile, Argentina), au fost descrise infecții respiratorii acute inferioare (LARI) la copii, variind între 6% și 17%. În prezent, prevalența medie a LARI la copii este cunoscută ca fiind între 5% și 10%, cu variații regionale. Incidența sa este cunoscută și în funcție de grupele de vârstă. În Statele Unite, este de 50% la vârsta de doi ani; în Olanda, este de 70% la vârsta de cinci ani și de 100% la vârsta de zece ani. În Australia, cifra este de 90% la vârsta de cinci ani.

Există variații anuale ale prevalenței, sugerând epidemii periodice, cu tulpini din diferite subgrupuri care circulă simultan. Sunt descrise modele sezoniere, unele apărând iarna, coincidând cu circulația VSR și a gripei IV, dar majoritatea apărând la sfârșitul iernii și primăvara după acești agenți. Un mic grup apare la sfârșitul primăverii, precedând circulația parainfluenței 3. Este mai prevalentă la bărbați, cu un raport bărbați-femei de 1,2-2,3:1. Boala se transmite prin picături mari de salivă, similar cu rinovirusul sau VSR.

De asemenea, se știe că anumiți factori de risc cresc probabilitatea contractării infecției, cum ar fi prematuritatea, durata scurtă a alăptării, faptul că sunt copii ai unor părinți fumători, frecventarea creșelor și antecedentele de respirație șuierătoare. Încă de la studiile clasice inițiale și în cercetările ulterioare, s-a confirmat că nu există purtători asimptomatici.

În ceea ce privește coinfecția, au fost descrise asocieri cu adenovirus, VSR, virusurile gripale A și B și rujeolă . În cazul VSR, a fost raportată o asociere de 5-10%, deși este controversat dacă această asociere determină o severitate mai mare. În 2003, Greensill și colab. în Anglia, utilizând studii de lavaj bronhoalveolar în bronșiolita severă, au detectat o rată de coinfecție mai mare (până la 70%); în schimb, această rată a fost de 9% în infecțiile respiratorii acute non-severe. Alți autori, inclusiv Lazar și colab. (2004), nu au găsit această asociere. Apar îndoieli cu privire la diferențele metodologice sau variațiile geografice în virulența tulpinilor circulante. Un subiect de mare interes este relația dintre infecția cu acest agent viral și declanșarea astmului bronșic. Majoritatea cercetătorilor au găsit o corelație pozitivă. Relația a fost studiată ca implicând activarea mecanismelor imune. Jartti și colegii săi au descoperit niveluri ridicate de interleukină-8 în secrețiile nazale ale pacienților infectați, în timp ce Lahan a observat niveluri scăzute.

Este deosebit de gravă la pacienții imunocompromiși și la cei vârstnici, la care poate provoca infecții severe sau fatale. Asocierea cu leucemia și cancerul duce la întâlnirea frecventă a hMPV la pacienții cu mielom multiplu care au primit transplanturi de celule stem și care prezintă infecții respiratorii, care pot duce ulterior la cancer pulmonar.

4. MANIFESTĂRI CLINICE

Boala se poate manifesta ca o infecție ușoară a căilor respiratorii superioare , cu tuse, rinoree și febră și, ocazional, afectarea urechii medii; sau ca o infecție acută a căilor respiratorii inferioare (IRA), cum ar fi bronșiolita și pneumonia. Studiile efectuate în diferite părți ale lumii indică faptul că IRA este mai frecventă la sugari.

La această grupă de vârstă, se prezintă ca bronșiolită în 27% până la 59% din cazuri și ca pneumonie în 8% până la 27%. Ocazional , această pneumonie poate fi multifocală, cu tuse persistentă, febră mare și afectare sistemică, necesitând terapie intensivă. În general, tabloul clinic la copii este similar cu cel cauzat de VSR. Așa cum s-a menționat, cea mai mare incidență apare după vârful VSR, iar coinfecția cu acest agent pare a fi o cauză de severitate mai mare. Tabloul clinic al VSR la pacienții spitalizați a fost descris ca fiind similar cu cel al hMPV, care este mai frecvent asociat cu febră, crepitații și conjunctivită. În schimb, infecțiile cu VSR sunt mai des asociate cu tuse, respirație șuierătoare, faringită și otită medie (Tabelul 26-1). Ambii agenți se pot prezenta cu afectare mai severă și detresă respiratorie. Într-un studiu din 2005 realizat în Temuco, Chile, la 136 de sugari și preșcolari spitalizați, virusul mononucleozei umane (hMPV) a fost detectat în 6,3% din cazurile de infecție respiratorie acută (ARI), clasându-se pe locul trei, foarte aproape de virusul parainfluenței (6,6%) și virusul sincițial respirator (VSR) (47,8%). Vârsta medie a pacienților cu hMPV a fost de un an și patru luni (interval: o lună și trei zile până la trei ani și două luni); în schimb, vârsta medie a pacienților cu VSR a fost de 9,4 luni (interval: 11 zile până la patru ani). Tabloul clinic a fost bronșiolita în 45% din cazuri și pneumonia virală în 55%, dintre care 50% au fost diagnosticați cu suprainfecție bacteriană.

Această boală poate afecta și adulții tineri și vârstnicii, devenind deosebit de severă la aceștia din urmă (Tabelul 26-2). Radiografia toracică este nespecifică, iar majoritatea cazurilor prezintă infiltrate interstițiale bilaterale și hiperinflație, în concordanță cu tabloul clinic al bronșiolitei (39 până la 84%).

5. DIAGNOSTIC

Cultivarea virală necesită medii speciale, este consumatoare de timp și costisitoare . Este utilizată doar în scopuri de cercetare.

Serologia în probe pereche a fost utilizată atât la copii, cât și la adulți, demonstrând o creștere de patru ori a IgG specific. Nu este utilă pentru diagnosticul de rutină.

Metodele de biologie moleculară, cum ar fi reacția în lanț a polimerazei în timp real, sunt mai sensibile decât cultura; cu toate acestea, sunt scumpe și necesită echipamente și operatori specializați. Metodele imunologice, cum ar fi imunofluorescența indirectă (IFA), vor fi în curând aplicate sistematic. Rapoartele indică o sensibilitate și o specificitate excelente.

Cuadro 26-1. Síntomas y signos de infección por metaneumovirus humano (hMPV) comparado con infección por virus sincitial respiratorio en niños hospitalizados

Síntomas/signos	*hMPV (%)*	*hVSR (%)*
Tos	46 a 92	97 a 100
Fiebre	50 a 92	45 a 65
Disestrés respiratorio	43 a 83	36 a 78
Rinitis	57 a 83	56 a 82
Crepitaciones	57	27 a 72
Sibilancias	45 a 50	45 a 78
Faringitis	19 a 43	45 a 78
Otitis media	16	31
Conjuntivitis	14	9

6. PREVENIRE ȘI TRATAMENT

Studiile efectuate pe animale sensibile, cum ar fi maimuța verde africană sau hamsterii, vor permite dezvoltarea de vaccinuri, antivirale sau anticorpi monoclonali. De asemenea, se explorează vaccinuri recombinante cu proteine de fuziune din hMPV și virus aviar, aplicabile la oameni.

Tratamentul este simptomatic, incluzând menținerea permeabilității căilor respiratorii, utilizarea bronhodilatatoarelor, hidratarea intravenoasă, oxigenoterapia și ventilația mecanică, în funcție de severitate. Izolarea pentru picăturile respiratorii este similară cu cea pentru virusul sincițial respirator.

Metapneumovirusul uman este prezent în întreaga lume. Acesta circulă de cel puțin cincizeci de ani. Este asociat cu boli respiratorii la orice vârstă. Cea mai mare incidență este de aproximativ 5 până la 20% la copiii imunologic sănătoși sub cinci ani. Cea mai mare severitate apare la sugari, vârstnici și pacienți imunocompromiși de orice vârstă.

Incidența este mai mare la sfârșitul iernii și primăvara . Coinfecția cu VSR poate fi asociată cu o severitate mai mare. Nu există purtător asimptomatic. Nu este detectat la copiii sănătoși. Poate fi asociată cu sau poate declanșa respirație șuierătoare recurentă (astm?).

Diagnosticul de rutină se va efectua folosind tehnici imunologice. Tratamentul actual este simptomatic. În viitorul apropiat, va fi posibilă prevenția pasivă cu anticorpi monoclonali sau prevenția activă cu vaccinuri.

LITERATURĂ

Huck B, Egger M, Bertz H, Peyerl-Hoffman G, Kern WV, Neumann-Haefelin D,

Cuadro 26-2. Cuadro clínico de la infección por hMPV en adultos

	Ancianos n = 13	*Adultos jóvenes n = 11*	*Valor p*
Síntomas N° (%)			
Congestión	11 (85)	11 (100)	Ns
Odinofagia	3(23)	5(45)	Ns
Disfonía	6(46)	10 (90)	0.03
Tos	13 (100)	9(82)	Ns
Secreción	7(54)	6 (55)	Ns
Disnea	9(69)	1 (9)	0.005
Dificultad respiratoria	8(62)	1 (9)	0.01
Signos Nº (%)			
Rinorrea	9(69)	9 (82)	Ns
Sibilancias Estertores	5 (3)	0	Ns
Roncus	3(23)	0	Ns
T°C (prom ± DE)	2(15)	0	Ns
SaO_2 (prom ± DE)	36.3 (± 0.8)	36.5 (± 0.7)	Ns
	94.6 (± 3.3)	98.3 (± 1.0)	Ns

7. REZUMAT

de celule stem hematopoietice cu mielom multiplu recidivant și cancer pulmonar cu progresie rapidă. *J Clin Microbiol,* iunie 2006;44(6):2300-3. [Indexat PubMed pentru MEDLINE].

Jartti T, van den Hoogen B, Garofalo RP, Osterhaus AD, Ruuskanen O. Articole conexe, Metapneumovirus și respirație șuierătoare acută la copii. *Lancet ,* 2 noiembrie 2002;360(9343):1393-4 [PubMed - indexat pentru MEDLINE].

Luchsinger V, Escoba C, Avendaño L. Detectarea metapneumovirusului uman la copiii spitalizați pentru infecții acute ale căilor respiratorii inferioare în Santiago, Chile. *RevMéd Chile,* 2005;133:1059-1064.

Prado A, Perret C, Montecinos L, Veloz A, Le Corre N, Habash L, Potin M, Abarca K, Ferrés M. Metapneumovirusul uman ca și cauză de spitalizare la copiii sub 3 ani, cu infecție respiratorie acută, în cursul anului 2004. *Rev Chil Infect,* 2007;24(1):19-26.

Rawlinson WD, Waliuzzaman Z, Carter IW, Belessis YC, Gilbert KM, Morton JR. Exacerbări ale astmului la copii asociate cu infecția cu rinovirus, dar nu și cu infecția cu metapneumovirus uman. *J Infect Dis,* 2003;187:1314-8.

Soza C, Bahamondes A, Luchsinger V, Díaz C. P75: Metapneumovirus uman în infecția acută a tractului respirator inferior la sugari și preșcolari, Temuco, Regiunea IX, 2005. Al XXIII-lea Congres Chilian de Infectologie, 8-10 noiembrie 2006. Viña del Mar, Chile.

Soza G. Metapneumovirus uman. Un agent patogen viral respirator nou identificat . Al XXV-lea Congres Interamerican de Boli Infecțioase Pediatrice. León, Mexic, noiembrie 2006.

Van den Hoogen BG, de Jong JC, Groen J, Kuiken T, De Groot R, Fouchier RAM *și colab.* Un pneumovirus uman nou descoperit, izolat de la copiii mici cu boli ale tractului respirator. *Nat Med* , 2001;7:719-24.

Williams J, Harris P, Tollefson S, *et al.* Metapneumovirusul uman și bolile tractului respirator inferior la sugari și copii altfel sănătoși, *N Engl J Med,* 2004;350:443-50.

Williams JV, Crowe JE, Jr, Enriquez R, Minton P, Peebles RS, Jr, Hamilton RG, *et al.* Infecția cu metapneumovirus uman joacă un rol etiologic în exacerbările acute de astm care necesită spitalizare la adulți. *J Infect Dis,* 2005;192:1149-53.

CAPÍTULO 27

Pneumonia prin bocavirus

Dr. A.S. Ulises Reyes Gomez / Dr. Jose Luis Contreras Chavez / Dr. Jose Luis Contreras Chavez
Francis Javier Avila Politeos

Conținut

- 1. Istorie
- 2. Definiţie
- 3. Sinonimie
- 4. Epidemiologie
- 5. Etiologie
- 6. Patogenie
- 7. Fiziopatologie
- 8. Demonstrații clinici
- 9. Complicații
- 10. Diagnostic
  - 10.1 De laborator
  - 10.2 1. Radiologic
- 11. Diagnostic diferențial
- 12. Tratament
- 13. Prognoză
- 14. Prevenirea și vaccinarea
- 15. Concluzii
- Literatură

1. ISTORIE

Infecțiile respiratorii virale au un impact semnificativ și o morbiditate ridicată în populația pediatrică. Virusurile sunt una dintre cele mai frecvente cauze ale infecțiilor tractului respirator superior și inferior, dar cunoștințele etiologice despre aceste infecții sunt limitate.

Noile tehnici de reacție în lanț a polimerazei (PCR) au permis identificarea unor noi virusuri care cauzează infecții respiratorii. Printre acestea, bocavirusul uman (HBoV) este un virus nou identificat, asociat cu pacienții pediatrici. Seria inițială raportată despre HBoV în 2005 a constat în 17 copii spitalizați cu probleme respiratorii, reprezentând 3,1% din cazuri. Dintre aceștia, 14 au fost infecții unice cu HBoV, iar trei au fost coinfecții cu virusul sincițial respirator (VRS) și adenovirus. O lună mai târziu, a fost publicată o altă serie de 18 copii australieni sub trei ani cu infecții respiratorii, pentru care autorii nu au furnizat date clinice detaliate. Prevalența sa în această serie a fost de 5,6% din total, ceea ce îl face al doilea virus ca frecvență după VSR. Autorii australieni au detectat coinfecția cu un alt virus respirator în 55,6% din infecțiile cu HBoV. Pe parcursul anului 2006, au fost descrise noi serii de cazuri de infecție cu HBoV în diverse țări, inclusiv Japonia, Franța, Canada, Africa de Sud, Statele Unite, Iordania, Regatul Unit, Germania și, foarte recent, în China, unde prevalența sa la copii este extrem de mare.

2. DEFINIŢIE

Această tulburare constă în orice pneumonie singulară sau recurentă; hiperreactivitate bronșică sau astm bronșic legat de izolarea virală simplă sau complexă cu HBoV; cazuri în care nu au fost izolați alți agenți, în special bacterii, care să explice tabloul clinic și în care este izolat HBoV.

3. SINONIMIE

Până în prezent, este cunoscut doar sub numele de *bocavirus uman* (HBoV) și, taxonomic, ar putea fi considerat o *Parvoviridae umană* .

4. EPIDEMIOLOGIE

În majoritatea studiilor epidemiologice cu HBoV, acesta apare ca un virus comun la pacienții cu vârste cuprinse între șase luni și patru ani, cu infecții ale tractului respirator superior sau infecții.

 Aceste infecții sunt frecvente la copii, cu un model de circulație pe tot parcursul anului, deși sunt mai prevalente în lunile de iarnă și au o rată ridicată de coinfecții cu alte virusuri respiratorii. Distribuția sezonieră este similară în ambele grupuri, deși infecțiile simple sunt ceva mai frecvente primăvara.

În Spania, rapoartele seriilor de cazuri au arătat că frecvența infecțiilor respiratorii asociate cu HBoV la copiii spitalizați este foarte mare: 22,4% din cazurile pozitive și 17,1% din total. Aceasta este de șapte ori mai mare decât cea de 3,1% raportată de Allander. Alte studii din Australia, Japonia, Canada și Franța arată cifre de 5,6%, 5,7%, 1,5% și, respectiv, 4,4% din infecțiile respiratorii. În schimb, în Germania și Africa de Sud, HBoV a fost găsit la 10,3% și, respectiv, 11% dintre copiii spitalizați. Mai recent, au fost descrise două serii: una în Iordania, în care infecțiile cu HBoV au fost raportate într-un eșantion de 326 de copii cu vârsta sub cinci ani; și o alta în Finlanda cu o incidență a HBoV de 19%. Aceste din urmă cifre sunt în concordanță cu rapoartele din Spania. Este foarte posibil ca frecvența mai mare a HBoV găsită în Spania să se datoreze diferențelor regionale sau sezoniere. Unele studii au investigat frecvența HBoV doar în probele negative pentru alte virusuri respiratorii. În plus, frecvența reală a HBoV ar fi putut fi subestimată prin nediagnosticarea co-infecțiilor cu alte virusuri respiratorii, așa cum s-a observat în seriile suedeze (17,6%) și australiene (55%). Acest lucru se datorează proporției mari de co-infecții găsite în aceste serii și în seria spaniolă (75%), unde este al treilea virus ca frecvență după VRS și rinovirus. În seria australiană, HBoV a fost al doilea virus ca frecvență. Frecvența maximă a infecțiilor cu HBoV este înregistrată în decembrie și noiembrie, urmată de martie și aprilie. Cu toate acestea, multe aspecte legate de comportamentul acestui nou virus rămân de clarificat. Deși HBoV nu a fost documentat în seriile mexicane, este important de menționat raportul lui Saltigeral și colab. privind detectarea virusului la pacienții pediatrici cu infecții respiratorii la un spital privat din Mexico City.

5. ETIOLOGIE

În 2005, un nou virus respirator, numit *bocavirus uman, a fost clonat* din probe respiratorii prelevate de la sugari și copii suedezi cu infecții ale tractului respirator inferior. Analizele filogenetice ale genomului complet al HBoV au arătat că acesta este strâns înrudit cu parvovirusul bovin și cu un virus canin aparținând genului *Bocavirus,* subfamilia *Parvovirinae,* familia *Parvoviridae ,* care este clasificat în continuare în cinci genuri: *Parvovirus, Erythrovirus, Dependovirus, Amdovirus și* Bocavirus . Până în prezent, singurul *parvovirus uman cunoscut* aparține genului *Erythrovirus,* parvovirusul B19 (genotipul 1) fiind cel mai bine caracterizat și responsabil pentru a cincea boală la copii.

6. PATOGENIE

Inflamația pulmonară indusă de virus este multifactorială; replicarea virală în celulele epiteliale este un eveniment esențial în începutul răspunsului imun, iar inflamația căilor respiratorii se manifestă prin creșterea secreției nazale, edem al mucoasei și infiltrarea celulelor inflamatorii; toate acestea produc un efect citopatic direct al virusului asupra epiteliului respirator, prin inflamație mediată de mecanisme neuronale (substanța P și neurokinina) și prin autoimunitate și imunitate adaptivă.

Mecanismele implicate în evoluția spre inflamație și sechelele acesteia (remodelare) nu sunt pe deplin definite și, deși patologia specifică a HboV nu este cunoscută, căile de transmitere sunt similare cu majoritatea virusurilor, în principal foarte asemănătoare cu ceea ce se întâmplă cu virusul sincițial respirator.

7. FIZIOPATOLOGIE

Fiziopatologia HBoV poate fi rezumată prin următoarele modificări : neuropeptidele și sensibilizarea crescută a anumitor receptori acționează ca molecule preinflamatorii, atrăgând și activând leucocitele, prostaglandinele, leucotrienele și alți metaboliți celulari. Datorită capacității lor de a induce obstrucția căilor respiratorii, aceste efecte includ: bronhoconstricție puternică, recrutarea eozinofilelor, stimularea producției de mucus și creșterea permeabilității vasculare, care promovează hipertrofia mușchilor netezi. Activarea mastocitelor, eozinofilelor și IgE rezultă dintr-o trecere persistentă către un răspuns mediat de citokine. Eliberarea de citokine imunoreglatoare proinflamatorii, cum ar fi interleukina-4, interleukina-6, MIIP-IA, eotaxina, IL-8 și factorul de necroză tumorală alfa, mobilizează alte celule la locul replicării virale. Dezechilibrul celor două ramuri ale sistemului imunitar: înnăscută și dobândită, diferențierea suplimentară între răspunsul Th1 și Th2 și persistența virusului, care va fi asociată cu inflamație persistentă, ce se traduce clinic prin respirație șuierătoare.

Răspunsul imun la virus este în general slab; prin urmare, reinfecțiile pot fi explicate, precum și persistența virusului în mucoasa respiratorie. Pacienții cu imunodeficiențe prezintă o viremie mai mare din cauza unui răspuns imun slab; paradoxal, există un răspuns celular mare, excesiv, al limfocitelor CD8 și al citokinelor Th1 și Th2, ceea ce duce la inflamație și respirație șuierătoare recurentă. Răspunsul specific la virusuri este mediat de producerea de citokine Th1 și chemokine, cum ar fi interferonul-gamma (IFN-γ), IL-12 și IL-18, care promovează un răspuns imun celular împotriva agenților patogeni virali.

8. MANIFESTĂRI CLINICE

Intervalul de vârstă al copiilor infectați cu HBoV a fost cuprins între 4,3 și 52 de luni; majoritatea sunt sugari: 50% au sub 13,6 luni, iar 75% au sub doi ani; în acest ultim grup, febra și detresa respiratorie sunt frecvente.

Deși tabloul nu este tipic, pot apărea coriza, injecții conjunctivale ușoare și o tuse seacă la debut, care devine productivă în zilele următoare. Cele mai frecvente constatări clinice sunt respirația șuierătoare recurentă și atacurile de astm , urmate de bronșiolită. Durata medie a ședерii în spital a fost de 4,7 zile (DS, 3,6; interval, 1 până la 19 zile), cu o mediană de patru zile.

Un studiu privind infecțiile respiratorii virale la copii, realizat în departamentul de pediatrie al unui spital din Spania, care a inclus toți pacienții spitalizați pentru infecții respiratorii (bronșiolită, episoade recurente de respirație șuierătoare, pneumonie, infecții respiratorii acute și laringită acută), a evidențiat prezența HBoV în până la 17,1% din cazuri. Prin urmare, tabloul clinic este caracterizat în principal prin respirație șuierătoare, timp de expirație prelungit, crepitații grosiere, crepitații bronhoalveolare și febră, prezentându-se ca o pneumonie virală, clinic imposibil de distins de alte virusuri. În mod similar, HBoV poate provoca laringită cu triada sa caracteristică de stridor, tuse lătrătoare și răgușeală sau poate declanșa exacerbări ale astmului la copiii de vârstă școlară, adulți sau pacienți cu boală pulmonară obstructivă cronică (BPOC).

Coinfecția cu un alt virus respirator a fost identificată în până la 75% din probele pozitive pentru bocavirus: adenovirus în 23%, VSR în 20,5%, rinovirus în 18%, hMPV în 7,6%, parainfluenza în 2,5% și enterovirus în 2,5%.

Coinfecțiile au fost multiple în 25,6% din cazuri, astfel încât caracteristicile clinice ale infecțiilor unice cu HBoV, comparativ cu cele ale infecțiilor duble sau multiple, sunt diferite; febra este adesea ridicată și prelungită în ambele grupuri. Temperatura medie la copiii febrili cu infecție unică cu HBoV este de $39 \pm 1^{\circ}$ C și durează $5,6 \pm 3,8$ zile.

Descoperiri recente ale ADN-ului viral în serul copiilor cu infecții respiratorii cauzate de HBoV susțin ideea că acesta ar putea fi asociat cu manifestări sistemice extrapulmonare. Au fost descrise cinci cazuri de infecție cu HBoV cu erupție maculopapulară, dar în contextul unei prezentări clinice mai ușoare. Având în vedere că o boală exantematoasă tipică, cum ar fi a cincea boală, cauzată de parvovirusul B19, este genetic foarte apropiată de HBoV, nu este surprinzător faptul că acest virus se poate manifesta și printr-o erupție cutanată.

9. COMPLICAȚII

Sugari cu astm sever, pneumonie și revărsate pleurale bilaterale severe care au necesitat drenaj pleural au fost spitalizați, fără izolarea bacteriilor în sânge sau lichidul pleural; pacienți cu anemie falciformă care au prezentat până la două infecții cu HBoV, dezvoltând pneumonie nosocomială în care HBoV a fost singurul agent detectat, care au prezentat clinic febră mare și rinoree și la care bocavirusul și adenovirusul au fost detectați în aspiratul nazofaringian; sugari cu infecție simplă cu bocavirus, cu febră fără alte manifestări (cu excepția rinoreei minime), hipotensiune arterială, erupție peteșială și stare generală de rău.

Aceștia au fost diagnosticați cu sepsis clinic, iar unul dintre ei a necesitat spitalizare în unitatea de terapie intensivă (UTI). În niciunul dintre cazuri nu au fost detectate alte microorganisme.

În primele cazuri raportate în Suedia, bronhopneumonia a fost asociată cu debutul simultan al otitei medii supurative, în care nu au fost detectate bacterii. Anumite grupuri prezintă un risc mai mare de complicații, inclusiv copiii cu cardiopatie congenitală, boli respiratorii cronice, sugarii prematuri și copiii cu astm.

Au fost spitalizați și copii preșcolari cu celulită facială, la care s-a observat sinuzită la tomografia computerizată, cu febră frecventă și hipoxemie. Un total de 19 copii (36,5%) au primit tratament antibiotic în timpul internării: 13 dintre aceștia au prezentat infiltrat și atelectazie la radiografia toracică, doi au prezentat un tablou clinic compatibil cu sepsis, iar un alt pacient a avut o criză vaso-ocluzivă cu febră mare.

10. DIAGNOSTIC

10.1 Laborator

Prima descriere realizată în Suedia a extins o tehnică de selecție moleculară în probe respiratorii; în cadrul acesteia, autorii au utilizat un sistem de identificare virală bazat pe depleția ADN-ului, amplificarea prin PCR aleatoriu , secvențierea la scară largă și bioinformatica.

Infecțiile cu HBoV diferă de alte infecții respiratorii prin cel puțin un aspect: frecvența extrem de mare cu care se co-infectează cu alte virusuri respiratorii. În 75% din probele HBoV-pozitive, se detectează simultan și alte virusuri respiratorii, în ordinea frecvenței: adenovirus, VSR, rinovirus și hMPV.

Aceasta este una dintre cele mai mari rate de coinfecție descrise până în prezent, alături de cea din seria iordaniană, cu coinfecții în 72% din cazuri. În seria australiană, infecțiile mixte au fost, de asemenea, foarte frecvente (56%), deși rinovirusul nu a fost inclus în diagnosticul virologic. În alte studii, ratele de coinfecție, deși ridicate , sunt considerabil mai mici decât cele descrise, probabil pentru că metodologia utilizată este diferită. În seriile japoneză și americană, prezența HBoV a fost investigată doar în probele negative pentru alte virusuri, astfel încât nu se pot trage concluzii despre infecțiile duble sau multiple. Manning, la Edinburgh, utilizând PCR multiplex pentru detectarea VSR, gripei A și B, parainfluenței 1 până la 3 și adenovirusului, a constatat coinfecții în 43% din probele HBoV-pozitive. Această cifră, deși mare, poate fi mai mică decât numărul real, deoarece prezența rinovirusului și a hMPV, cu care HBoV coinfectează adesea, nu a fost investigată. Studiile efectuate în Africa de Sud, Germania și Franța au descoperit infecții simultane cu HBoV cu alte virusuri în 37%, 50% și, respectiv, 36% din cazuri. Tehnica utilizată în toate cele trei studii pentru detectarea VSR, gripei A și B, parainfluenței 1 până la 3 și adenovirusului a fost imunofluorescența, care este considerabil mai puțin sensibilă decât PCR multiplex utilizat de cercetătorii iordanieni. Niciunul dintre studii nu a luat în considerare prezența rinovirusului, unul dintre virusurile care co-infectează cel mai frecvent cu HBoV, iar studiul german nu a investigat nici metapneumovirusul uman (hMPV).

Într-un studiu efectuat pe 589 de copii cu vârsta sub cinci ani internați la Spitalul Universitar din Montpellier (Franța) pentru boli acute ale tractului respirator, au fost testate aspirate nazofaringiene pentru agenți patogeni respiratori virali comuni; probele au fost analizate pentru virusuri respiratorii prin imunofluorescență directă și s-au efectuat teste de anticorpi monoclonali pentru VSR, gripă A și B, virus paragripal.

 tipurile de gripă 1, 2 și 3 și adenovirus uman. Probele au fost, de asemenea, injectate în monostraturi de celule MRC5 pentru izolarea virusului și s-au efectuat teste PCR cu transcripție inversă pentru hMPV. Alicote de probe și extracte de acid nucleic au fost stocate la -80 ° C. Extractele de acid nucleic au fost testate pentru ADN-ul HBoV prin PCR cu primeri care vizează predicția genei *NP1* . Un control negativ a fost inclus în fiecare rulare PCR. Toate probele HBoV din probele pozitive au fost cuantificate prin PCR în timp real cu o a doua alicotă de probă.

Pentru cuantificarea ADN-ului HBoV în probele pozitive, fragmentul NP1 de 354 pb din PCR a fost clonat în pGEM-T Easy Vector (Promega, Charbonnières, Franța). Plasmida HBoV-NP1 rezultată a fost utilizată ca și control într-un test PCR în timp real bazat pe 5'-exonuclează, efectuat utilizând LightCycler 2.0 (Roche Diagnostics, Meylan, Franța) cu doi primeri interni (BocaRT1, 5'-C-GAAGATGAGCTCAGGGAAT-3' și BocaRT2, 5'-GCT-GATTGGGTGTTCCTGAT-3') și o sondă FAM/TAMRA cu etichetare dublă (5'-FAM-CACAGGAGCAGGAGCCG-CAG TAMRA-3'). Amplificarea a fost efectuată în 10 pl de extract de acid nucleic cu primeri și sonde de 0,5 pmol/L și 3 mmol/L de $MgCl_2$ rapid utilizând amestecul de hibridizare a ADN-ului (Roche Diagnostics). Pentru atipare, curbele de calibrare au fost generate de 10 ori în diluții ale plasmidei pGEM-T HBoV NP1. Sensibilitatea PCR a testului este de 50 de copii per reacție, determinată prin diluții plasmidice. Nivelurile de ADN HBoV din probele pozitive au fost măsurate utilizând kitul de control al ADN-ului LightCycler (Roche Diagnostics). Rezultatele sunt exprimate ca logarithm al copiilor ADN HBoV per nanogram de ADN extras. Natura laborioasă a acestor tehnici specifice face dificilă implementarea unui astfel de test pentru majoritatea laboratoarelor pentru un diagnostic mai precis al HBoV.

Pe de altă parte, cifrele leucocitozei nu depășesc 15.000 pe mm3 în infecțiile simple sau cele asociate cu alte virusuri, cu predominanță a limfocitelor.

Proteina C reactivă, ca marker al inflamației, crește în general la niveluri peste 20, cu o medie între 40 și 90 în cazul infecțiilor singulare sau coinfecțiilor .

10.2 Radiologic

Radiografiile toracice documentează infiltrate parahilare bilaterale în marea majoritate a cazurilor (44%); revărsatul pleural este, de asemenea, documentat în altele, iar atelectazia nu este neobișnuită. Revărsatul pleural poate fi unic sau bilateral. Infiltratele radiologic evidente nu diferă de modelele interstițiale clasice observate la copiii care prezintă simptome clinice severe, dar ale căror constatări radiografice sunt inconsistente. Există, de asemenea, semne de blocare a aerului, aplatizarea hemidiafragmelor cu o siluetă cardiacă mică sau normală. Prin urmare, nu există un model radiologic specific care să ridice suspiciunea de HBoV (hipervolemie a ventriculelor), dar triangularea istoricului epidemiologic cu prezentarea clinică predominant șuierătoare la un sugar mic, împreună cu o radiografie toracică care prezintă aceste caracteristici, ar putea sugera un diagnostic. Cu toate acestea, în Mexic, confirmarea de laborator a HBoV este în prezent aproape imposibilă. În concluzie: febra mare, leucocitoza și o frecvență ridicată a infiltratului pulmonar, în absența unui agent etiologic în culturi, ne pot aduce mai aproape de un diagnostic complet al HBoV.

11. DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

Tehnicile PCR au relevat, de asemenea, prezența altor virusuri respiratorii importante în populația pediatrică, cum ar fi hMPV, descris recent în Olanda și ulterior în diferite părți ale lumii, inclusiv în Spania. Cu toate acestea, procentul de infecții respiratorii fără niciun agent cauzal identificabil rămâne semnificativ.

Comportamentul clinic al multora dintre aceste virusuri nu diferă semnificativ și adesea coexistă, deoarece în marea majoritate a cazurilor este dificil să se observe o diferență semnificativă.

Dintre virusurile care provoacă respirație șuierătoare, una dintre cele mai frecvente manifestări clinice ale HboV este VSR, a cărui principală manifestare patologică este bronșiolita, urmată de rinovirus, parainfluență, gripă, adenovirus, metapneumovirus și, într-o măsură mai mică, hantavirus. Printre agenții bacterieni, se remarcă *Chlamydia trachomatis, Mycoplasma pneumoniae* și *Ureaplasma, precum și Haemophilus influenzae* și *Streptococcus pneumoniae* și, bineînțeles, astmul cu bază alergică și sindroamele de aspirație, printre altele.

Un alt virus de luat în considerare în diagnosticul diferențial este un virus descris recent în 2003, numit *mimivirus* , secvențiat în 2004 și analizat ca fiind mai mare (600 nm). Este un virus ADN, aparține propriei familii, *Mimiviridae* , este similar cu *Mycoplasma sp* . și *Rickettsia* sp. și este vizibil la microscopia optică.

Este capabil să provoace pneumonie la șoareci și oameni ; experimental, prezintă caracteristici clinice și radiologice ale pneumoniei. În Franța, în cinci din 26 de cazuri de pneumonie dobândită la ATI și în cinci din 216 cazuri de pneumonie, cu seroconversie mai frecventă, aceste studii arată că acest agent este un nou agent patogen respirator uman care necesită investigații suplimentare.

12. TRATAMENT

Tratamentul de bază constă în măsuri de susținere comune, inclusiv hidratare, bronhodilatatoare și utilizarea antimicrobienelor în cazurile asociate cu sepsis; o mare parte din cazuri prezintă semne evidente de hipoxie, care vor necesita tratament spitalicesc ce include asistență cu oxigen.

Din punct de vedere științific și având în vedere fiziopatologia descrisă mai sus, utilizarea timpurie a antiviralelor , în special a ribavirinei, ar fi indicată, deoarece aceasta reduce replicarea virală, un factor cheie în persistența procesului inflamator la nivelul căilor respiratorii. În prezent, utilizarea steroizilor pe cale sistemică sau inhalatorie este extrem de controversată.

Antagoniștii leucotrienelor sunt utilizați din ce în ce mai mult pentru a inhiba răspunsul inflamator, în special montelukastul, cu efecte evidente în decurs de două săptămâni.

utilizarea sa și cu o rezoluție mai rapidă a simptomelor respiratorii.

Utilizarea anticorpilor monoclonali nu a fost încă documentată , cel puțin în literatura de specialitate revizuită până în prezent.

13. PROGNOZĂ

Depinde de boala de bază; în cazul copiilor cu hiperreactivitate bronșică și cu constatările clinicoradiologice deja discutate, prognosticul va duce la tratament specific cu antivirale, care, în teorie, ar ameliora procesul inflamator, un punct cheie în fiziopatologia bolilor alergice; durata spitalizării variază de la una la opt zile, iar majoritatea pacienților nu au boli anterioare semnificative.

Pe de altă parte, este important să se reconsidere cazurile în care HBoV coexistă cu alte virusuri, precum și alte situații în care etiologia sa este clar stabilită. De exemplu, la pacienții cu pneumonie recurentă, identificarea sa va eficientiza gestionarea acestor cazuri.

14. PREVENȚIE ȘI VACCINARE

Majoritatea infecțiilor cu HBoV apar între șase luni și trei ani. Această distribuție pe vârste este în concordanță cu protecția împotriva infecției în primele luni de viață prin transferul de anticorpi în laptele matern.

Prin urmare, sugarii alăptați au o protecție imunitară naturală mai mare și, din acest motiv, alăptarea ar trebui să fie în continuare pusă în valoare.

Singura modalitate de a preveni infecția este de a ține copiii departe de mulțimi, de a aplica cu strictețe precauțiile universale, de a izola cazurile cu suspiciune ridicată și de a asigura spălarea frecventă a mâinilor de către personalul din creșe și spitale. Nu se știe dacă există protocoale pentru dezvoltarea vaccinurilor; cu toate acestea, având în vedere succesul vaccinului antigripal, acest lucru va încuraja cu siguranță dezvoltarea uneia dintre cele mai eficiente strategii: crearea de vaccinuri specifice.

15. CONCLUZII

Noile tehnici de reacție în lanț a polimerazei (PCR) au permis identificarea unor noi virusuri care cauzează infecții respiratorii. Printre acestea, HBoV a fost identificat și asociat cu pacienții pediatrici, în special sugari, care prezintă hiperreactivitate bronșică, atacuri de astm, pneumonie recurentă și nosocomială, febră inexplicabilă și erupție cutanată generalizată. Este foarte probabil ca acest virus să fie inclus în diagnosticul virologic de rutină al infecțiilor respiratorii în general în următorii ani. Rămân multe necunoscute despre bocavirusul uman, dar, având în vedere rezultatele diferitelor studii din multe țări, acesta ar trebui considerat un agent patogen emergent datorită prevalenței sale globale ridicate. În deceniul actual, se vor afla mai multe despre patogenitatea sa și despre prezentarea clinică mai specifică, precum și despre strategiile de tratament și prevenție. Studiul său reprezintă o cale promițătoare de cercetare datorită asocierii sale puternice cu copiii care prezintă afecțiuni alergice, unde HBoV joacă, fără îndoială, un rol important în fiziopatologie.

Sunt necesare studii suplimentare pentru a confirma rolul patogen al HBoV în infecțiile respiratorii pediatrice, în special la copiii sub doi ani. La această grupă de vârstă, HBoV poate fi al treilea cel mai frecvent virus asociat cu infecții respiratorii severe.

LITERATURĂ

Allander T, Jartti T, Gupta S, Niesters H, Lehtinen P, Osterback R, *et al.* Bocavirus uman și respirație șuierătoare acută la copii. *Clin Infect Dis,* 2007;44:904-10.

Allander T, Tammi MT, Eriksson M, Bjerkner A, Tivejung_Lindell A, Ander son B. Clonarea unui parvovirus uman prin screening molecular al probelor de tract respirator. *Proc Natl Acad Sci,* 2005;102:12891-6.

Andreoletti L, Lesay M, Deschildre A, Lambert V, Dewilde A, Wattre P. Detectarea diferențială a secvențelor ARN ale rinovirusurilor și enterovirusurilor asociate cu detectarea prin testul clasic de imunofluorescență a antigenelor virale respiratorii în tampoane nazofaringiene de la sugari cu bronșiolită. *J Med Virol,* 2000;61:341-6.

Arnold J, Singh K, Spector S, Sawyer M. Bocavirusul uman: prevalență și spectru clinic într-un spital de copii. *Clin Infect Dis,* 2006;43:283-8.

Bastien N, Brandt K, Dust K, Ward D, Li Y. Infecția umană cu bocavirus, Canada . *Emerg Infect Dis* , 2006;12:848-50.

Calvo Rey C, García García ML, Casas Flecha I, Sánchez MF, Rodrigo García G, De Cea Crespo JM, *et al.* Rolul rinovirusului în infecțiile respiratorii la copiii internați. *An Pediatr (Barc),* 2006;65:205-10.

Cruz HM, Muñoz LF. Respirație șuierătoare la sugari. În: Cruz M (ed.). *Manual de pediatrie.* Spania: Editorial Océano/Ergon, 2007;1307-11.

Foulongne V, Rodière M, Segondy M. Bocavirusul uman la copii. *Emerg Infect Dis,* 2006;12:862-3.

García GM. Infecții respiratorii cauzate de virusuri emergente. În: Navarro MM, Andrés MA, Pérez PG (eds). *Progrese în pneumologia pediatrică.* Spania : Editorial Ergon, 2006;1-18.

García-García ML, Calvo C, Pozo F, Vásquez M, González A, Pérez-Brena P, Casas I. Human bocavirus infecties in Spanish children. *Anal Pediat* , 2007;67(3):212-219.

Garcia-Garcia ML, Calvo Rey C, Pozo F, Sanchez MC. Bocavirusul uman în - infecțiile la copiii spanioli cu vârste cuprinse între 0 și 14 ani: caracteristici clinice și epidemiologice. *An Pediatr (Barc),* 2007.

Kaplan N, Dove W, Abu-Zeid A, Shamoon H, Abd-Eldayem S, Hart A. Infecția cu bocavirus uman în rândul copiilor din Iordania. *Emerg Infect Dis J,* 2006;12:1418-9.

Kleines M, Scheithauer S, Rackowitz A, Ritter K, Hausler M. Prevalența ridicată a bocavirusului uman detectată la copiii mici cu boală severă a tractului respirator prin utilizarea unui protocol PCR standard și a unui protocol PCR în timp real slab. *J Clin Microb,* 2007;45:1032-4.

Lombardo AE, González SN, Hernandez OH, Castañeda NJ, Hernandez PM, Saldaña MC, Navarrete DN, Álvarez ME. Focar de parvovirus B19 la personalul sanitar al Institutului Național de Pediatrie. *Rev Enf Infect Ped* , 2005;19(74).

Ma X, Endo R, Ishiguro N, Ebihara T, Ishiko H, Ariga T *și colab*. Detectarea bocavirusului uman la copiii japonezi cu infecții ale tractului respirator inferior. *J Clin Microb,* 2006;44:1132-4.

Mancebo HA, González RA, González SN, Lombardo AE. Studiu privind un focar de infecție cu parvovirus B19 într-un spital din Mexico City. *Acta Ped Mex,* 2006;27(2):66-72.

Manning A, Russell V, Eastick K, Leadbetter G, Halam N, Templeton K, *și alții.* Profilul epidemiologic și asocierile clinice ale bocavirusului uman și ale altor parvovirusuri umane. *J Infect Dis,* 2006;194:1283-90.

Navarro MM, Balboa VG, Pérez PG. Bronșiolită și astm, cauzalitate sau - întâmplare. În: Navarro MM, Martín AA, Pérez PG (eds.). *Progrese în pneumologia pediatrică.* Spania: Editorial Ergon, 2006;55-65.

Well F, Garcia-Garcia ML, Bald King C, Slope IP. Incidență ridicată a infecției cu bocavirus uman la copii în Spania. *J Clin Virol,* 2007.

Raoul D, La Scola B, Birtles R. Descoperirea și caracterizarea mimivirusului, cel mai mare virus cunoscut și presupus agent al pneumoniei. *Clin Infect Dis,* 2007;45:95-102.

Raoult D, Renesto P, Brougui P. Infecția de laborator a unui tehnician cu mimivirus. *Ann Intern Med,* 2006;144:702-3.

Kings GU, Carbajal RL, Augustine VM, Lopez CG, Perez GJ, Diaz AA. Tulburări de ritm cardiac necunoscute cauzate de parvovirusul B19. *Rev Mex Veterinary Medicine* , 2000;7(42):184-8.

Sloots T, McErlean P, Speicher D, Arden K, Nissen M, Mackay I. Dovezi ale coronavirusului uman HKU1 și ale bocavirusului uman la copiii australieni . *J Virol,* 2005;35:9-102.

Smuts H, Hardie E. Bocavirus uman la copiii spitalizați, Africa de Sud. *Emerg Infect Dis* , 2006;12:1457-8.

Weissbrich B, Neske F, Schubert J, Tollmann F, Blath K, Blessing K, *et al.* Detectarea frecventă a ADN-ului de bocavirus la copiii germani cu infecții ale tractului respirator. *BMC Infect Dis,* 2006;6:109-6.

CAPÍTULO 28

Sindrom respiratorio agudo grave

Dr. Ireri García Juárez

Conținut

- 1. Istorie
- 2. Definiţie
- 3. Sinonimie
- 4. Epidemiologie
- 5. Etiologie
- 6. Patogenie
- 7. Fiziopatologie
- 8. Tablou clinic
- 9. Diagnostic
  - 9.1 Laborator
  - 9.2 Radiologic
  - 9.3 Patologic
- 10. Diagnostic diferențial
- 11. Complicații
- 12. Prognoză
- 13. Tratament
- 14. Prevenirea și vaccinarea
- 15. Concluzii
- 16. Caz clinic
- Literatură

1. ISTORIE

Virusul a apărut în provincia Guangdong în noiembrie 2002. China nu a raportat focarul Organizației Mondiale a Sănătății (OMS) decât în februarie 2003. La începutul lunii aprilie 2003, sindromul respirator acut sever (SARS) a început să primească o atenție sporită în mass-media oficială. La sfârșitul lunii aprilie, au ieșit la iveală dezvăluiri semnificative când guvernul chinez a recunoscut că a subraportat numărul de cazuri din cauza unor probleme inerente din sistemul de sănătate.

Sindromul s-a răspândit în țările vecine, Hong Kong și Vietnam, la sfârșitul lunii februarie 2003, și apoi în alte țări din cauza călătoriilor aeriene sau terestre ale persoanelor infectate.

Pe 19 aprilie 2003, cercetătorul Henry Niman de la Harvard a actualizat rata mortalității la 18,2% pentru Canada și Hong Kong.

Pe 15 martie 2003, OMS a emis o alertă globală , urmată de o alertă sanitară din partea Centrelor pentru Controlul și Prevenirea Bolilor (CDC) din SUA. Până la 15 aprilie 2003, OMS a confirmat 3.235 de cazuri raportate și 154 de decese și a anunțat că, până la acea dată, transmiterea locală a SARS avusese loc în Toronto, Singapore, Hanoi, Taiwan și regiunile chineze Guangdong, Hong Kong și Shanxi.

La începutul lunii aprilie, CDC și-a anunțat convingerea că un tip ciudat de coronavirus, posibil un tip nemaivăzut până acum la oameni, este agentul infecțios responsabil pentru răspândirea SARS.

Conform Organizației Mondiale a Sănătății (OMS), un total de 8.098 de persoane din întreaga lume au contractat SARS în timpul epidemiei din 2003. Dintre acestea, 774 au murit. În Statele Unite, doar opt persoane au fost confirmate ca fiind infectate cu SARS-CoV în laboratoare. Toate aceste persoane călătoriseră în alte părți ale lumii unde era prezent SARS.

2. DEFINIŢIE

Sindromul respirator acut sever (prescurtat în mod obișnuit ca SARS *)* este o pneumonie atipică care a apărut pentru prima dată în noiembrie 2002 în provincia Guangdong, China. Agentul său cauzal este virusul SARS-CoV, un coronavirus necunoscut anterior la om.

3. SINONIMIE

sindrom respirator acut *sever* (SRAG), deoarece este traducerea corectă a termenului englezesc *„severe”.*

- Pneumonie atipică.
- Pneumonia asiatică.

4. EPIDEMIOLOGIE

Principalul mod de transmitere a acestui virus este prin contact direct cu material infecțios prezent în concentrații mari de secreții respiratorii, fie prin picături, fie din mâinile contaminate cu material infecțios, fie prin intermediul fomitelor (vector pasiv). Cu toate acestea, nu trebuie exclusă transmiterea indirectă prin picături de aerosoli sau alte moduri de transmitere (virusul este eliminat prin fecale și urină, deși în cantități mai mici). Adulții anterior sănătoși, cu vârste cuprinse între 25 și 70 de ani, au fost cei mai afectați; au fost raportate câteva cazuri la adolescenți și copii sub 15 ani. Perioada de incubație variază de la una la 10-15 zile, de obicei între două și șapte zile; faza prodromală sau febrilă durează de la trei la șapte zile, iar durata fazei acute este variabilă.

Dr. Carlo Urbani, epidemiolog în cadrul OMS, a fost cel care, la sfârșitul lunii februarie 2003, a dat alerta despre apariția acestei noi forme de pneumonie severă într-un spital din Hanoi, dar această boală debutase deja în noiembrie 2002 în Guangdong, China, și de acolo se răspândise prin intermediul călătorilor internaționali, ceea ce a ajuns să constituie un „focar multinațional” cu potențial pandemic.

Pentru a controla SARS, o boală nouă, severă și rapid - transmisibilă, capabilă să apară în focare, OMS a stabilit o serie de măsuri la nivel mondial, începând cu 1 februarie 2003, pentru a identifica persoanele infectate și a preveni răspândirea bolii. În acest scop, SARS a fost declarată boală care necesită notificare imediată către OMS. De asemenea, au fost implementate o serie de măsuri de urgență, aplicabile la nivel general, călătorilor și spitalelor.

De la începutul lunii noiembrie 2002, când supravegherea a început să identifice cazurile, până la mijlocul lunii iulie 2003, data ultimului buletin emis de OMS, 8.437 de cazuri suspecte, probabile sau ambele cazuri au fost raportate organizației din 32 de locații din întreaga lume, cu 813 decese, rezultând o rată globală a mortalității de aproape 10%. Majoritatea cazurilor au fost în China continentală, inclusiv Hong Kong, cu peste 7.000 de cazuri, și Taiwan, cu 671 de cazuri. În afara Chinei, cele mai afectate țări au fost Canada (250 de cazuri), în special Toronto, și Singapore (200 de cazuri); Canada a fost afectată de două ori. În iunie, a apărut o tendință de limitare a epidemiei, iar ultimele cazuri probabile au fost raportate OMS la sfârșitul lunii iunie din China și la începutul lunii iulie din Canada.

Până în prezent, în Mexic nu au fost raportate cazuri. Ministerul Sănătății a ridicat măsurile în vigoare pe baza absenței cazurilor raportate la nivel mondial; de asemenea, nu se consideră necesară actualizarea zilnică a informațiilor despre SARS.

5. ETIOLOGIE

Etiologia virală a fost confirmată prin izolarea unui virus din probele pacienților. Această nouă tulpină de coronavirus (SARS-CoV) a fost numită tulpina Urbani în onoarea Dr. Carlos Urbani, care a decedat din cauza acesteia. Izolarea acestui nou virus în culturi celulare a facilitat studiul său și dezvoltarea unor metode de diagnostic specifice (PCR, serologie etc.) (Fig. 28-1).

Agentul cauzal al SARS este un nou coronavirus, cunoscut sub numele de SARS-coronavirus și abreviat SARS-CoV. Numele său derivă de la aspectul de halou/coroană al particulei virale la microscop. Particula virală măsoară între 60 și 130 nm în diametru și este compusă dintr-o singură catenă de ARN. Genomul său are o lungime de 29.272 de nucleotide.

În timpul epidemiei, au fost identificate două genotipuri diferite ale virusului SARS-CoV. Un genotip a provenit de la Hotelul M din Hong Kong, în timp ce celălalt a fost găsit în cazuri din Guangdong, Hong Kong și Beijing.

S-a descoperit că procesul de replicare a virusului SARS-CoV conține o eroare, iar mutația acestuia a fost identificată. Prin urmare, este important ca dezvoltarea unui vaccin să protejeze împotriva tulpinilor regionale ale virusului, precum și împotriva modificărilor genomului care ar putea fi semnificative în reapariția virusului.

6. PATOGENIE

Folosind microscopia electronică, au fost identificate particule virale compatibile cu coronavirusul pulmonar . SARS este o boală sistemică care afectează mai multe organe, inclusiv plămânii, organele sistemului imunitar și vasele mici de sânge, ducând la o consolidare pe scară largă.

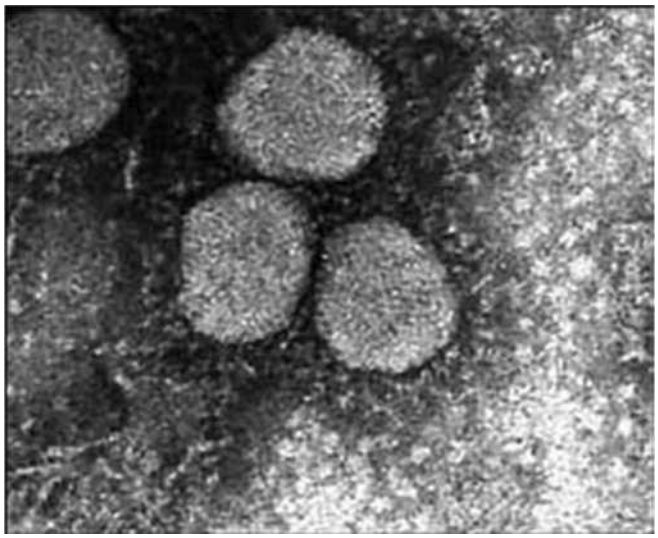


Fig. 28-1. Particule virale de coronavirus izolate în cultură celulară de la un pacient cu SARS.

În plămâni, afectarea alveolară difuză cu formarea membranei hialine, insuficiența respiratorie și scăderea funcției imunitare sunt principalele cauze ale decesului. Leziunile pulmonare includ consolidare bilaterală extinsă, hemoragie și necroză localizată, alveolită și bronșită pulmonară, proliferarea și descuamarea alveolară a celulelor epiteliale, exudatul de proteine și monocite, limfocite și plasmocite în alveole, formarea membranei hialine și corpi de incluziune în celulele epiteliale alveolare. De asemenea, s-au constatat necroza țesutului limfoid splenic și necroza localizată în nodulii limfoizi. De asemenea, s-a observat vasculită sistemică, inclusiv edem, necroză localizată și infiltrarea limfocitelor și monocitelor, precum și a plasmocitelor, în pereții vasculari ai inimii, plămânilor, ficatului, rinichilor, glandelor suprarenale și mușchilor scheletici. De asemenea, s-a constatat

tromboza venelor mici. Modificările toxice sistemice au inclus degenerarea și necroza plămânului, rinichiului, inimii și parenchimului glandelor suprarenale.

Relația etiologică dintre SARS și acest nou coronavirus a fost demonstrată prin izolarea sa din secrețiile respiratorii, țesutul pulmonar și alte probe de la pacienți cu SARS din întreaga lume, precum și prin detectarea anticorpilor împotriva acestuia în serul convalescent al acestor pacienți. Structura caracteristică de tip coroană a acestui nou virus a fost identificată prin microscopie electronică în culturi celulare inoculate din probe de pacienți și direct în probe clinice. Analiza genetică a coronavirusurilor izolate de la pacienți din diferite locații a arătat că sunt același agent. În plus, inocularea SARS-CoV la maimuțe obținute din culturi celulare a cauzat boli ale căilor respiratorii inferioare, a indus un răspuns anticorp, iar virusul a putut fi izolat de acestea, îndeplinind astfel postulatele lui Koch. Cu toate acestea, se crede că afectarea pulmonară nu este un efect direct al virusului, ci mai degrabă un efect indirect mediat de citokine sau alți factori induși de o infecție virală proximală. Această ipoteză ar susține nedetectarea antigenelor SARS-CoV în țesuturile pulmonare ale pacienților și răspunsul unor pacienți la utilizarea corticosteroizilor.

7. FIZIOPATOLOGIE

Virusul SARS-CoV induce activarea sistemului imunitar, în special a macrofagelor, neutrofilelor și celulelor natural killer din spațiile interstițiale ale plămânilor . Aceste celule, mediate de secreția de IFN-gama de către macrofage și limfocitele T citotoxice, participă la inhibarea replicării virale. După infecție a fost observată o activitate crescută a macrofagelor și a celulelor natural killer, dar nivelurile acestora scad la scurt timp după aceea din cauza lizei celulelor sistemului imunitar. Particulele de SARS-CoV au fost găsite sub celulele mucoase epiteliale, provocând un proces inflamator în mucoasă și țesutul limfoid, ceea ce explică simptomele gastrointestinale. Leziunile virale directe asupra epiteliului alveolar, infiltrarea proeminentă a macrofagelor și infiltrarea distinctă a fibroblastelor și miofibroblastelor joacă un rol crucial în patogeneza bolii.

8. TABLOUL CLINIC

Simptomele inițiale sunt nespecifice, începând la 10 zile (sau până la 15 zile) după contactul cu un caz suspect sau probabil de SARS sau după călătoria (sau reședința) într-o zonă cu transmitere actuală sau recentă a SARS. Febra care durează mai mult de 24 de ore și depășește 38 °C este adesea ridicată (până la 40 °C) și este însoțită de frisoane și rigiditate musculară; dureri de cap, stare generală de rău și mialgie; și, la unele persoane, - simptome respiratorii ușoare. Alte manifestări includ anorexie, oboseală, amețeli, dureri în gât, greață și vărsături. Examenul fizic este de obicei normal. Hipotermia a fost observată în câteva cazuri. Rigor mortis, o senzație intensă de frig însoțită de rigiditate corporală, poate reprezenta faza viremică. Faza respiratorie începe cu o tuse seacă, neproductivă și dispnee, care este însoțită de sau duce la hipoxemie; hipoxemia poate fi severă și progresează rapid spre insuficiență respiratorie. În 10 până la >20% din cazuri, este necesară ventilația mecanică. Alte manifestări includ diaree, dureri în piept, dureri abdominale și transpirații nocturne. Examenul fizic este normal sau prezintă anomalii minime; pe lângă hipoxemie, pot fi prezente dificultăți de respirație, respirație șuierătoare sau ronghi, în special la baza plămânilor. Raritatea constatărilor examenului pulmonar contrastează puternic cu numeroasele constatări de la radiografia toracică. Restul examenului fizic este de obicei normal.

Testarea pacienților cu suspiciune de SARS constă inițial în determinarea numărului total de leucocite pentru a determina dacă acesta este normal sau scăzut, căutând limfopenie. În punctul culminant al bolii respiratorii, aproximativ 50% dintre pacienți prezintă leucopenie și trombocitopenie sau trombocite la niveluri normale scăzute (50.000 până la 150.000/μL). La începutul fazei respiratorii, nivelurile creatin fosfokinazei (CPK) și ale transaminazelor hepatice, în special alanin aminotransferază, sunt crescute (CPK de până la 3.000 UI/L și transaminaze de două până la șase ori limita superioară a normalului). De asemenea, au fost constatate anomalii ale testelor de coagulare (aPTT, D-dimeri crescuți) și dezechilibre electrolitice (hiponatremie ușoară și hipokaliemie). La majoritatea pacienților nu a fost prezentă afectarea renală.

O persoană este considerată suspectă dacă, după 1 februarie 2003, prezintă antecedente de febră mare (>38 °C) și unul sau mai multe simptome respiratorii, inclusiv tuse, dificultăți de respirație, semne de hipoxie sau un diagnostic de pneumonie, și unul sau mai multe dintre următoarele: contact apropiat cu o persoană suspectată de SARS sau antecedente recente de călătorie în zone cu transmitere documentată a SARS.

Un *caz probabil* este definit ca acela în care se suspectează pneumonie sau sindrom respirator pe baza unei constatări suplimentare a unei radiografii toracice sau a autopsiei.

9. DIAGNOSTIC

9.1 Laborator

Testele de diagnostic inițiale includ o hemoleucogramă completă cu numărătoarea trombocitelor, proteina C reactivă, profilul biochimic complet (inclusiv enzime hepatice, LDH, CPK), gazele sanguine arteriale, studii bacteriologice (hemoculturi, colorație Gram și culturi ale secrețiilor respiratorii) și studii pentru alți agenți care cauzează pneumonie atipică, cum ar fi *Mycoplasma și Legionella,* în probe pereche la internare și la 21 de zile. Pentru diagnosticul specific al SARS, metodele actuale includ detectarea anticorpilor folosind tehnici ELISA și imunofluorescență indirectă (IFA), detectarea acidului nucleic viral folosind reacția în lanț a polimerazei cu transcripție inversă (RT-PCR) și detectarea virusului prin microscopie electronică sau izolare în cultură de celule Vero. Cu toate acestea, pentru evaluarea clinică, testarea serologică și PCR sunt suficiente.

Diagnosticul inițial al SARS rămâne clinic și epidemiologic. Deși testele de laborator specifice pot diagnostica infecția cu SARS-CoV în faza acută, aceste teste nu o pot exclude până la trecerea fazei de convalescență: absența anticorpilor SARS-CoV în serul obținut la mai puțin de 21 de zile de la debutul bolii, un test PCR negativ sau o cultură negativă nu exclude diagnosticul de infecție cu SARS-CoV.

9.2 Radiologic

Amploarea constatărilor radiologice la pacienții cu SARS este variabilă. Majoritatea pacienților (78%) prezintă o radiografie toracică anormală la debutul simptomelor. Aproximativ jumătate prezintă consolidare focală unilaterală. Restul au leziuni pulmonare extinse. În cele din urmă, toți pacienții prezintă radiografii toracice anormale, iar aceste constatări constau în bronhopneumonie (Fig. 28-2 și 28-3).

Radiografiile toracice pot fi normale în timpul perioadei

febrile sau pe tot parcursul bolii. Cu toate acestea, la peste 80% și până la 100% dintre pacienții suspectați de SARS, faza respiratorie este caracterizată de anomalii radiologice. Inițial, există un model reticular interstițial care se poate normaliza sau se poate dezvolta într-un model mai pronunțat.

Fig. 28-2. Zone de consolidare bilaterală, în principal în lobii inferiori.

Fig. 28-3. Leziuni difuze simetrice la ambii plămâni.

Boala progresează de obicei. Cea mai frecventă constatare sunt opacitățile interstițiale consolidante care ocupă spațiul aerian: afectarea unilaterală focală inițială progresează spre infiltrate interstițiale consolidante, multifocale, mai generalizate, în zone mai mari, afectând mai mulți lobi și ambii plămâni, în special în regiunile periferice și inferioare; în unele cazuri, progresează spre opacifiere difuză similară cu cea din SARS; în altele, după a doua săptămână, aceste opacități lasă opacități reticulare reziduale sugestive pentru începutul unui stadiu fibrotic. Tomografia computerizată a relevat opacități ale spațiului aerian (opacitate în sticlă mată, consolidare focală cu bronhograme aeriene, consolidare lobară sau în pete) și opacități interstițiale (reticulare sau difuze) localizate predominant în regiunile subpleurale și posterioare.

9.3 Patologic

Patologie pulmonară

- Exudat inflamator în alveole și spațiile interstițiale .
- Infiltrat de limfocite și monocite în țesutul pulmonar .
- Hiperplazia celulelor epiteliale alveolare.
- Fibroza țesutului pulmonar.
- Sinciția.

Formarea sincitiilor, cunoscute și sub denumirea de celule gigante multinucleate, este un rezultat al fuziunii celulare (fig. 28-4 și 28-5; vezi insertul color).

10. DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

Diagnosticul diferențial trebuie să includă și alți agenți patogeni care cauzează pneumonie atipică, cum ar fi *Mycoplasma pneumoniae și Legionella pneumophila.* Ar trebui să fie un diagnostic de excludere în cazurile de pneumonie atipică.

11. COMPLICAȚII

- Insuficiență respiratorie.
- Insuficiență hepatică.
- Insuficienţă cardiacă.

12. PROGNOZĂ

Rata mortalității este mai mică la copii, care prezintă de obicei o formă moderată a bolii.

Rata probabilă a mortalității globale pentru SARS este de 10 până la 14% și variază în funcție de vârstă, după cum urmează:

- 0 până la 24 de ani: <1%.
- 25 până la 44 de ani: 6%.
- 45 până la 64 de ani: 15%.
- 65 de ani și peste: 50%.

13. TRATAMENT

Antibioticele sunt ineficiente. Inițial, a fost raportată utilizarea anecdotică a steroizilor și a antiviralului ribavirină ca tratament, însă experiența recentă nu oferă dovezi științifice care să susțină această ipoteză. Centrele pentru Controlul și Prevenirea Bolilor (CDC) din SUA testează și alte medicamente antivirale împotriva coronavirusurilor pentru a formula recomandări specifice. Tratamentul este simptomatic, așadar pacienții trebuie tratați sub observație atentă într-o unitate spitalicească de către profesioniști din domeniul sănătății protejați corespunzător.

14. PREVENȚIE ȘI VACCINARE

OMS sugerează revizuirea practicilor de biosecuritate în instituțiile și laboratoarele care lucrează cu SARS-CoV-2. Pe site-

ul său web, OMS publică recomandări pentru manipularea probelor și biosecuritatea în laborator, care sunt în vigoare din 2003, și recomandă supravegherea globală continuă și raportarea cazurilor suspecte către autoritățile naționale de sănătate. Autoritățile naționale de sănătate sunt îndemnate să rămână vigilente în cazul cazurilor suspecte și să respecte măsurile de protecție recomandate. Pacienții trebuie tratați imediat după luarea măsurilor de izolare pentru cazurile de SARS și se recomandă îngrijire respiratorie strictă. Este esențial ca cazurile suspecte să fie separate de ceilalți pacienți și plasate în camere separate. Lucrătorii din domeniul sănătății și vizitatorii trebuie să poarte măști de înaltă eficiență, ochelari de protecție, halate, bonete și mănuși atunci când sunt în contact cu acești pacienți.

Acești pacienți trebuie raportați prompt departamentului de sănătate local sau de stat. Departamentele de sănătate trebuie să raporteze imediat orice rezultat pozitiv al testului SARS-CoV-2 către CDC. Pacienții trebuie testați pentru infecția cu SARS-CoV-2 cât mai curând posibil, ca parte a evaluării diagnostice. Nu există vaccin disponibil, deși cercetările în acest domeniu sunt în curs de desfășurare.

15. CONCLUZII

Sindromul respirator acut sever este un tip de pneumonie atipică ce a primit această denumire datorită caracteristicilor sale clinice și evolutive și a fost descris la pacienți din Asia, America de Nord și Europa.

Prezentarea și răspândirea acestei boli au sugerat o etiologie infecțioasă, cel mai probabil virală, cauzată de un agent nou pentru om. În plus, agentul a prezentat o transmitere rapidă nu numai către membrii apropiați ai familiei, ci și în contexte nosocomiale, ajungând la 30 până la 60% în rândul lucrătorilor din domeniul sănătății. În Singapore, unele cazuri au acționat ca super-răspânditori, infectând peste 10 persoane, inclusiv lucrători din domeniul sănătății, membri ai familiei și contacte sociale.

Dezvoltarea unui vaccin sigur și profilactic a devenit esențială în prevenirea efectelor devastatoare ale bolii și a potențialului de reapariție a acesteia. Până în prezent, acest lucru nu a fost realizat. În prezent, diagnosticul SARS se bazează exclusiv pe criterii clinice și epidemiologice și trebuie confirmat cu teste de laborator specifice. De asemenea, ar trebui luat în considerare ca un posibil diagnostic în cazurile de pneumonie atipică.

16. CAZ CLINIC

O studentă absolventă în vârstă de 26 de ani din provincia Anhui a lucrat la Laboratorul Institutului Național de Virusologie al Centrului Chinez pentru Controlul și Prevenirea Bolilor din Beijing între 7 și 22 martie. Laboratorul este cunoscut pentru efectuarea de cercetări asupra coronavirusului SARS (SARS-CoV). Pe 25 martie, studenta a dezvoltat febră și simptome asemănătoare SARS în timp ce se afla în provincia Anhui. Apoi a călătorit cu trenul la Beijing, unde a fost spitalizată cu pneumonie pe 29 martie. Pe 2 aprilie, s-a întors în provincia Anhui, unde se află în prezent sub observație medicală. Pe 23 aprilie, au fost publicate rezultatele testelor de laborator care indică prezența anticorpilor împotriva coronavirusului SARS.

LITERATURĂ

Conly JM, Johnston BL. SARS: Povestea a două epidemii. *Can J Infect Dis,* 2003;14(3):147-9.

Dediego ML, Pewe L, Alvarez E, Rejas MT, Perlman S, Enjuanes L. Patogenicitatea mutanților cu deleție a coronavirusului respirator acut sever la șoarecii transgenici hACE-2. *Virology,* 2008;376(2):379-89.

Du L, He Y, Jiang S, Zheng BJ. Dezvoltarea de vaccinuri subunitare împotriva sindromului respirator acut sever. *Drugs Today,* 2008;44(1):63-73.

Golda A, Pyrc K. Strategii antivirale recente împotriva bolilor respiratorii legate de coronavirusul uman . *Curr Opin Pulm Med,* 2008;14(3):248-53.

Kapadia SU, Simon ID, Rose JK. Vaccinul SARS bazat pe un virus recombinant al stomatitei veziculare cu replicare defectuoasă este mai puternic decât unul bazat pe un vector competent în replicare. *Virology,* 2008;376(1):165-72.

Lam CW, Chan MH, Wong CK. Sindrom respirator acut sever: manifestări clinice și de laborator. *Clin Biochem Rev,* 2004;25(2):121-32.

Narayanan K, Huang C, Lokugamage K, Kamitani W, Ikegami T, Tseng CT, Makino S. Sindromul respirator acut sever, cauzat de coronavirusul NSP1, suprimă expresia genelor gazdă, inclusiv cea a interferonului de tip I, în celulele infectate. *J Virol,* 2008;82(9):4471-9.

Nicolle L. Un comentariu despre SARS. *Can J Infect Dis,* 2003;14(3):145-6.

Richardson SE, Tellier R, Mahony J. Diagnosticul de laborator al sindromului respirator acut sever: teste de laborator emergente pentru un agent patogen emergent. *Clin Biochem Rev,* 2004;25(2):133-42.

Siu JY. Stigmatul asociat cu SARS asupra victimelor SARS în era post-SARS din Hong Kong. *Qual Health Res,* 2008;18(6):729-38.

Thiel V. Coronavirusuri: biologie moleculară și celulară. *Emerg Infect Dis,* 2008;14(4):693-4.

CAPÍTULO 29

Pneumonie cauzată de varicelă-zoster

Dr. Francisco Javier Ávila Cortés / Dra. Gabriela Zirate Arzate /
José Luis Calderón Rodríguez

Conținut

- 1. Istorie
- 2. Definiţie
- 3. Sinonimie
- 4. Etiologie
- 5. Epidemiologie
- 6. Patogenie
- 7. Tablou clinic
- 8. Complicații
- 9. Diagnostic
- 10. Tratament
- 11. Prevenirea
  - 11.1 Imunizare activă
    - 11.1.1 Vaccinuri
  - 11.2. Imunizare pasivă
- Literatură

1. ISTORIE

Infecția recurentă (herpes zoster, cunoscut sub numele de zona zoster) a fost recunoscută încă din antichitate. Infecția primară cu varicelă (varicela) nu a fost diferențiată în mod fiabil de variolă până la sfârșitul secolului al XIX-lea. În 1875, Steiner a demonstrat că varicela a fost cauzată de un agent infecțios prin inocularea unor voluntari cu lichid vezicular de la un pacient cu varicelă acută. Observații clinice privind relația dintre această boală și herpesul zoster au fost făcute în 1888 de von Bokay, când copiii susceptibili au contractat varicela după contactul cu herpesul zoster. Thomas Weller a izolat VZV în 1954 în culturi de țesuturi din lichidul vezicular atât al leziunilor de varicelă, cât și al celor de zona zoster. Studiile ulterioare ale virusului în laborator au condus la dezvoltarea unui vaccin viu atenuat împotriva varicelei în Japonia, în anii 1970. În martie 1995, vaccinul a fost aprobat pentru utilizare la copii și adulți sănătoși în Statele Unite.

2. DEFINIŢIE

Este o boală extrem de contagioasă cauzată de virusul varicelo-zosterian (virusul herpes tip 3), același virus responsabil pentru zona zoster la adulți.

În prezent, este considerată cea mai frecventă boală exantematoasă, în special la copiii de vârstă preșcolară și școlară. Există însă și alte grupuri vulnerabile, cum ar fi nou-născuții, sugarii, vârstnicii și, în special, persoanele imunocompromise.

3. SINONIMIE

- Variolă.

4. ETIOLOGIE

Virusul varicelo-zosterian (VZV) aparține familiei herpesvirusurilor și, prin urmare, are caracteristici structurale comune cu virusul herpes simplex (HSV) tip 1. Are un diametru de 150 până la 220 nm. Deși forma sa este similară cu cea a HSV, raportul guanină-citozină dintre cele două diferă semnificativ. Este cultivat în țesutul embrionar, unde produce corpi de incluziune intranucleari caracteristici. Virusurile infecțioase sunt ușor transmise de celulele infectate.

Virusul poate fi obținut din secrețiile nazofaringiene sau din leziunile veziculare la un pacient în timpul fazei infecțioase; dacă apar complicații, cum ar fi pneumonia, se pot obține probe din plămâni sau, în cazul meningoencefalitei, din lichidul cefalorahidian. Virusul afectează celulele umane , iar stopul mitotic în metafază, ruperea cromozomilor, contracția cromozomilor și formarea de micronuclei sunt frecvent observate.

5. EPIDEMIOLOGIE

În ciuda susceptibilității ridicate a virusului la supraviețuire în mediu, acesta este extrem de contagios, cu o rată de infecție care depășește 90% la persoanele sensibile. Se transmite în principal prin picături respiratorii expulzate de o persoană infectată. Cu toate acestea, leziunile veziculare conțin virusul, ceea ce îl face transmisibil în această etapă. Perioada de incubație este între 14 și 21 de zile, deși la persoanele imunocompromise, perioada de incubație poate fi mai scurtă, iar perioada de transmisibilitate mai lungă. Este o boală cosmopolită, cel mai mare număr de cazuri apărând între iarnă și primăvară.

Se estimează că în America Latină apar anual aproximativ 800.000 de cazuri de varicelă. Optzeci și șapte la sută dintre cazuri apar între vârstele de 2 și 10 ani, iar în unele țări, adolescenții reprezintă 10%. Adulții prezintă un risc mai mare de complicații . Se estimează anual peste 2.000 de spitalizări, cu o mortalitate cuprinsă între 20 și 50 de decese pe an per țară.

Numărul de cazuri de varicelă raportate în Mexic în 2005 a fost de 327.782, existând posibilitatea unei subraportări. Seroprevalența în Mexic variază de la 33% la 43% la copiii cu vârsta cuprinsă între unu și cinci ani și crește odată cu vârsta, ajungând la 92% până la 98% între 31 și 40 de ani.

6. PATOGENIE

Infecția începe în tractul respirator superior, progresează prin fluxul sanguin către ganglionii limfatici și apoi către sistemul reticuloendotelial, urmată de o erupție cutanată. Este demn de remarcat faptul că în timpul viremiei există o afinitate mare pentru interferon și celulele natural killer (NK). Când apar leziuni, sunt prezente titruri de anticorpi detectabile, iar la sfârșitul leziunilor, există o activitate imună mediată celular crescută.

După infecția primară, virusul persistă într-o fază de latență în rădăcinile dorsale sau nervii nervilor cranieni, reactivându-se ulterior la persoanele în vârstă sau imunocompromise, în special în detrimentul imunității celulare.

7. TABLOUL CLINIC

Debutul poate fi cu febră și faringită, apoi se dezvoltă modelul evolutiv caracteristic de maculă, papulă, veziculă, pustulă și crustă până la rezoluție.

Totuși, la pacienții imunocompromiși, reactivarea virusului este favorizată, provocând leziunile tipice ale herpesului zoster. Varicela în sine poate duce la complicații grave și chiar la deces; la o treime dintre cei care decedează, aceasta se datorează pneumoniei. Sugarii prematuri, nou-născuții , copiii mici, fumătorii adulți și femeile însărcinate sunt predispuși la această complicație. Alte cauze de deces includ complicații hemoragice, infecții bacteriene secundare și complicații ale sistemului nervos central.

Pacienții cu leucemie sau imunosupresie în detrimentul - imunității celulare dezvoltă varicelă progresivă cu diseminare viscerală și o rată a mortalității de 7 până la 15%. Infecțiile bacteriene secundare, localizate la nivelul pielii, sunt cea mai importantă cauză de morbiditate la copiii altfel sănătoși.

Există o incidență mai mare a infecțiilor invazive cu streptococi de grup A, cum ar fi celulita, fasciita necrozantă, miozita, artrita, bacteriemia, pneumonia, sepsisul și șocul toxic. Complicațiile sistemului nervos central, cum ar fi encefalita și cerebelita, sunt mai frecvente decât complicațiile cutanate. Alte complicații includ...

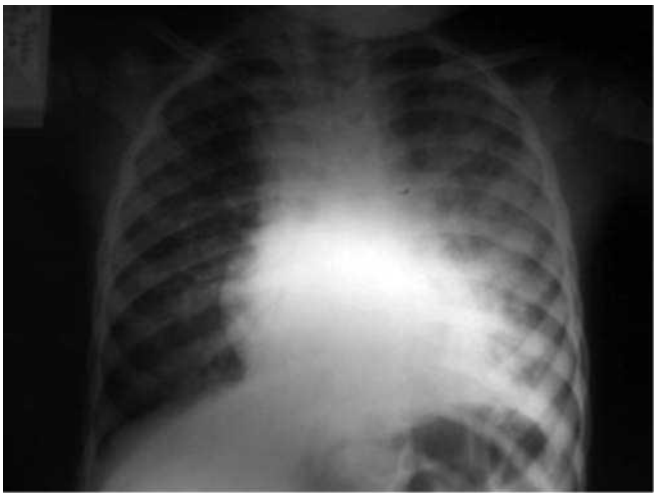


Fig. 29-1. Radiografie toracică a unui pacient sugar cu pneumonie secundară varicelei.

neurită optică și sindrom Guillain-Barré; sindromul Reye, mai rar, este legat de utilizarea acidului acetilsalicilic (Fig. 29-1; vezi și Fig. 29-2 până la 29-5 în insertul color).

Dacă mama contractează varicelă în timpul sarcinii, în primul sau al doilea trimestru, poate apărea sindromul varicelei congenitale, caracterizat prin cicatrici ale pielii, atrofie a membrelor, corioretinită, cataractă, boli de inimă și hidrocefalie. Nu există o descriere a acestui sindrom în legătură cu zona zoster și sarcină. Dacă mama contractează boala cu cinci zile înainte sau la două zile după naștere, varicela perinatală apare la 15 până la 30% dintre nou-născuți, cu diseminare viscerală și o rată a mortalității de până la 30%.

Riscul de a dezvolta complicații din cauza varicelei este următorul:

- Copii sub un an.
- Nou-născuți ai mamelor cu varicelă în perioada neonatală.
- Femeile însărcinate.
- Copii cu imunodeficiențe congenitale sau dobândite .
- Copii aflați sub tratament cronic cu steroizi, imunosupresoare și salicilați.
- Copii și adulți cu boli cronice de piele sau pulmonare.

8. COMPLICAȚII

Principalii factori de risc și complicații, precum și grupurile de pacienți cele mai afectate, au fost deja menționate. Este important să se sublinieze variabilele, grupurile și infecțiile pulmonare care reprezintă principalul subiect de interes al acestui subiect.

Pneumonia în sine este mai frecventă la adulți decât la copii: de aproximativ 25 de ori mai frecventă. Această complicație trebuie suspectată dacă există febră persistentă și detresă respiratorie care apar între a treia și a cincea zi de boală; aspectul radiologic este de obicei un infiltrat interstițial bilateral, predominant în bazele pulmonare. Este important de reținut că pacienții pediatrici cu factori de risc sunt principalul grup afectat de această complicație, în special copiii cu cancer și SIDA.

Complicațiile pneumoniei pot varia de la o regiune la alta; de exemplu, într-un studiu realizat între 1991 și 2000 în Panama (America Centrală), pneumonia a fost a doua cauză principală

(25% dintre pacienți).

Alte date de la Institutul Național de Sănătate a Copilului din Chile arată că între 1994 și 1998, la pacienții imunocompetenți, 49,4% din complicațiile respiratorii au fost raportate de la câteva zile înainte până la două săptămâni după apariția erupției cutanate. Faringita a fost, de asemenea, raportată la 6,6%; otita medie și sinuzita la 16%; pneumonia variceloasă sau pneumonia bacteriană suprapusă la 26%; alte cazuri, cum ar fi bronșita și sindromul obstructiv bronșic la 43%; și pneumonia la 6,6%. Constatările radiologice în 30 de cazuri au fost: model alveolar sau de consolidare (11), model interstițial (10), model alveolo-interstițial (5) și model reticulonodular (4).

Într-un studiu realizat în Irlanda în 2004, la 101 copii spitalizați, pneumonia a fost a doua cea mai frecventă complicație (13 copii), după infecțiile cutanate.

În Asturias, între 1990 și 2000, studiile efectuate pe copii anterior sănătoși, cu vârsta sub 14 ani, au relevat pneumonie în 14,8% din cazuri. În acest grup, aceasta a fost a treia cauză principală de complicații, deoarece complicațiile neurologice au fost mai frecvente (32,8%), urmate de infecțiile cutanate (26,2%).

Prin comparație, un alt studiu realizat în Germania în 1997 a constatat pneumonie în 0,8% din cazuri. Conform datelor publicate în Scoția în 2007, pneumonia a apărut la 30 din 112 pacienți.

9. DIAGNOSTIC

Diagnosticul varicelei, ca atare, se bazează în majoritatea cazurilor pe analize clinice. Cu toate acestea, atunci când există îndoieli sau în scopuri de cercetare sau epidemiologice, etiologia leziunii are o sensibilitate de 80% și o specificitate de 40%. În aceste leziuni se observă incluziuni intranucleare de tip Cowdrey A. Cultura virală are o sensibilitate de 50% și o specificitate de 100%. Există și alte tehnici mai rapide și mai puțin costisitoare, cum ar fi imunofluorescența, cu o sensibilitate de 95% și o specificitate de 95%.

Serologia este o altă metodă utilă, dar nu în stadiile incipiente ale bolii. Este necesar să se aștepte dezvoltarea anticorpilor. Are o sensibilitate de 90% și o specificitate de 90%.

Diagnosticarea pneumoniei asociate varicelei poate fi simplă pe baza evaluării clinice. Prezența febrei persistente, a tusei, a detresei respiratorii în unele cazuri și a crepiturilor la examenul fizic oferă diagnosticul clinic. Cu toate acestea, uneori poate fi dificil de stabilit dacă agentul cauzal este virusul varicelo-zosterian în sine sau un alt agent. Pacienții cu celulită streptococică de grup A pot dezvolta bacteriemie și sepsis; de asemenea, dezvoltă frecvent pneumonie. Hemoculturile pot fi foarte utile pentru identificarea acestei bacterii.

La copiii mici, asocierea dintre varicelă și pneumonie bacteriană este mai frecventă decât la copiii mai mari, adolescenți și adulți, deoarece în aceste grupuri pneumonia cauzată de același virus crește semnificativ.

10. TRATAMENT

Deciziile privind administrarea antivirală, dozajul, calea de administrare și momentul depind de tipul de pacient.

Antiviralele au o fereastră limitată de oportunitate de a modifica infecția, deoarece la pacienții imunocompetenți replicarea virală a scăzut considerabil în decurs de trei zile de la debutul erupției cutanate. Cu toate acestea, la pacienții imunocompromiși, replicarea virală persistă încă câteva zile, în funcție de starea lor imună. Acest comportament al virusului și al sistemului imunitar va favoriza complicațiile la acești pacienți, în special stabilirea virală în sistemul nervos central, ficat și plămâni, ceea ce îi face candidați pentru tratamentul cu aciclovir. Grupurile de pacienți cu risc de a dezvolta varicelă severă, care sunt, de asemenea, candidați pentru aciclovir, au fost deja menționate. Calea de administrare și durata vor depinde de tipul de pacient, de complicație și de severitatea acesteia.

Administrarea aciclovirului la copiii imunocompetenți, care reprezintă al doilea caz într-o familie, este încă în discuție, deoarece severitatea bolii va fi mai mare și posibilitatea apariției complicațiilor crește.

11. PREVENȚIE

11.1 Imunizare activă

11.1.1 Vaccinuri

În 1974, Takahashi a dezvoltat un vaccin atenuat în Japonia folosind fibroblaste pulmonare umane și culturi celulare diploide umane. Acesta a fost autorizat în Statele Unite în 1995 pentru utilizare de rutină începând cu vârsta de 12 luni și ulterior pentru utilizare în Europa și Asia.

Există mai multe preparate diferite derivate din tulpina OKA, în funcție de doza de virus, antibioticul utilizat și diferențele de conservare și stabilizare.

Este un vaccin cu imunogenitate ridicată, cu o eficacitate de 95% și o imunogenitate de 99% obținută cu a doua doză. Persistența anticorpilor variază între 8 și 20 de ani după - imunizare.

În prezent, se recomandă o doză pentru copiii sub 12 ani și două doze pentru cei peste 12 ani, cu un interval de șase până la zece săptămâni. În septembrie 2005, FDA a aprobat un vaccin împotriva rujeolei-oreionului-rubeolei-varicelei (MMR-V), cu rezultate similare cu cele ale vaccinurilor existente administrate separat, precum și cu imunogenitate, siguranță și procent de efecte adverse similare.

Este indicat pentru utilizare de la vârsta de 12 luni, cu revaccinare după șase ani (revaccinarea trebuie să se facă cu MMR la vârsta de șase ani, conform indicațiilor). Prezintă dezavantajul că se păstrează la -2 °C.

11.2 Imunizare pasivă

Imunoprofilaxia pasivă există pentru persoanele susceptibile expuse unui risc considerabil de a dezvolta varicelă și, prin urmare, trebuie administrată cât mai curând posibil după - expunere. Candidații pentru imunoglobulina varicelo-zosteriană (VZIG) includ copiii imunocompromiși fără antecedente de varicelă sau vaccinare, femeile însărcinate susceptibile, nou-născuții mamelor ale căror mame au contractat varicelă cu cinci zile înainte sau cu 48 de ore după naștere și sugarii prematuri.

Doza este de 125 U/10 kg greutate corporală și este doza minimă. Se administrează prin injecție intramusculară. Doza maximă este de 625 unități.

LITERATURĂ

Aebi C, Ahmed A, Ramilo O. Complicații bacteriene ale varicelei primare la copii. *Clin Infect Dis,* 1996;23:698-705.

Arvin AM. Virusul varicelo-zosterian. *Clin Micro Reviews,* 1996;9:361-81.

Asano Y, Suga S, Yoshikawa T, *și alții.* Experiență și rațiune: urmărire pe o perioadă de douăzeci de ani a imunității protectoare a vaccinului viu împotriva varicelei din tulpina Oka . *Pediatrics,* 1994;94:524-6.

Behrman RE. Varicelă. În Beherman RE, eds. Manual Nelson de pediatrie. Ediția a 14-a. WB Saunders, 1993;522.

CDC. Prevenirea varicelei. Recomandări ale Comitetului consultativ privind practicile de imunizare. *MMWR,* 1999;48:1-5.

Centrele pentru Controlul și Prevenirea Bolilor. Evaluarea raportării varicelei - către Sistemul Național de Supraveghere a Bolilor cu Notificare. Statele Unite, 1972-1997; Vol. 48:55-58.

Choo PW, Donahue JG, Manson JE, Platt R. Epidemiologia varicelei și a complicațiilor acesteia. *J Infect Dis,* 1995;172:706-12.

Christopher KJ. Varicela tardivă neonatală. *J Infect Dis,* 1996.

Díez-Domingo J, Aristegui J, Calbo F, Moraga F, Gonzalez-Hachero J, Pena Guitian J, *și alții.* Epidemiologia și impactul economic al varicelei la copiii imunocompetenți din Spania. Un studiu la nivel național. *Vaccine,* 2003;21:3236-9.

Direcția Generală de Epidemiologie. Mortalitatea asociată cu virusul varicela zoster. Mexic, 2001.

Galil K, Brown C, Lin F, Seward J. Spitalizări pentru varicelă în Statele Unite, 1988-1999. *Pediatr Infect Dis J,* 2002;21:931-4.

Gil A, Gonzalez A, Oyaguez I, Martín MS, Carrasco P. Povara varicelei severe în Spania, perioada 1995-2000. *Eur J Epidemiol,* 2004;19:699-702.

Gil A, San-Martin M, Carrasco P, Gonzalez A. Epidemiologia infecției severe cu virusul varicelă-zosterian în Spania. *Vaccine,* 2004;22:3947-51.

Knuf M, Habermehl P, Zeep F, *et al.* Imunogenitatea și siguranța a două doze de vaccin tetravalent împotriva rujeolei, oreionului, rubeolei și varicelei la copii sănătoși. *Pediatr Infect Dis Child,* 2006;25:12-18.

Macías Parra (ed.). Vaccinul împotriva varicelei. În Imunizări. Subiecte în pediatrie. Asociația Mexicană de Pediatrie AC. Noua Editură Interamericană. Mexic, 1995:115-19.

Moraga FA. Complicații ale varicelei la copilul imunocompetent. *An Pediatr* , 2003;59 Suppl 1:18-26.

Moraga-Llop FA, Dominguez A, Roca J, Jane M, Torner N, Alleras L, *et al.* Complicații pediatrice ale varicelei care necesită spitalizare. *Vaccines Invest Pract,* 2000;1:106-11.

Pérez-Yarza EG, Arranz L, Alustiza J, Azkunaga B, Uriz J, Sarasua A, *et al* . Spitalizările din cauza complicațiilor varicelei la copiii sub 15 ani. *An Pediatr* (Barc), 2003;59:229-33.

Peterson CL, Mascola L, Chao SM, Lieberman JM, Arcinue EL, Blumberg DA *și alții.* Copii spitalizați pentru varicelă: o analiză prevaccinală. *J Pe diatr,* 1996;129:529-36.

Riaza Gómez M, De la Torre Espí M, Mencía Bartolomé S, Molina Cabañero JC, Tamariz-Martel Moreno A. Complications of chickenpox in children. *An Esp Pediatr,* 1999;50:259-62.

Shinefield H, *și alții.* Studiu doză-răspuns asupra rujeolei, oreionului, rubeolei și varicelei tetravalente la copii sănătoși. *Pediat Infect Dis J,* 2005;24:670-75.

Shinefield H, *și alții.* Evaluarea vaccinului tetravalent împotriva rujeolei, oreionului, rubeolei și varicelei la copii sănătoși. *Pediatr Infect Dis J,* 2005;24:665-69.

Skull SA, Wang EEL. Vaccinarea împotriva varicelei — o analiză critică a dovezilor . *Arch Dis Child,* 2001;85:83-90.

Takahashi M. Eficacitatea varicelei vii. *Expert Opin Biol Ther,* 2004;4:199-216.

Vazquez M, La Ruissa PS, Gershon AA, *et al.* Eficacitatea vaccinului împotriva varicelor IIIa în practica clinică. *N Engl J Med,* 2001;344:955-60.

Ziebold C, Von Kries R, Lang R, Weigl J, Schmitt HJ. Complicații severe ale varicelei la copii anterior sănătoși din Germania: Un studiu pe parcursul a 1 an. *Pediatrics* , 2001;108:e79.

Ziebold Christine, Von Kries Rüdiger, Lang Robert, Weigl Josef. Complicații severe ale varicelei la copii anterior sănătoși din Germania: un studiu pe parcursul a 1 an. *Amer Acad Pediat,* 2001 Vol. 108. Nr. 5:108-112.

CAPÍTULO 30

Pneumonie prin *Streptococcus pneumoniae*

Dr. Miguel W. Tregnaghi / Dr. Juan Pablo Tregnaghi / Dr. Marcelo Tregnaghi

Conținut

- 1. Istorie
- 2. Microbiologie
- 3. Fiziopatologie
- 4. Mecanisme de virulență
- 5. Mecanism transmitere
- 6. Statul transportatorului
- 7. Punct incubație
- 8. Epidemiologie
- 9. Caracteristici clinici
- 10. Diagnostic
  - 10.1 Radiologic
- 11. Management medical
- 12. Prevenirea
  - 12.1 Vaccin vaccinul pneumococic polizaharidic capsulară
  - 12.2 Calendar vaccinare, dozaj și cale de administrare
  - 12.3 Eficacitate și imunogenitate
  - 12.4 Reacții adverse
  - 12.5 Instrucţiuni
  - 12.6 Contraindicații și precauții
  - 12.7 Interacțiuni
  - 12.8 Revaccinare
  - 12.9 Eficacitate și eficacitate
  - 12.10 Chimioprofilaxie
- 13. Vaccinuri vaccinuri de polizaharide conjugate
  - 13.1 Vaccin vaccin pneumococic conjugat heptavalent (Prevenar®)
  - 13.2 Imunogenitate, eficacitate și
    - 13.2.1 Imunogenitate
    - 13.2.2 Eficacitate
    - 13.2.3 Efect al vaccinurilor vaccinuri pneumococice colonizare nazofaringian
    - 13.2.4 Eficacitate
  - 13.3 Schema, dozajul și căile de vaccinare administrare
  - 13.4 Copii la care ar trebui considerat vaccinarea cu VCN7V
  - 13.5 Efecte adverse
  - 13.6 Precauții și contraindicații
- Bibliografie

1. ISTORIE

Streptococcus pneumoniae a fost identificat în 1881 simultan atât în Lumea Veche, cât și în Lumea Nouă: de Pasteur în Franța, care l-a numit *Microbio septicemique du salive (microb septic al salivei)* după ce l-a găsit în saliva unui pacient cu rabie , și de Sternberg în Statele Unite, care l-a numit *Micrococcus pasteuri.* Asocierea acestei bacterii cu pneumonia lobară a fost descrisă pentru prima dată de Friedlander și Talamon în 1883, dar agentul său cauzal nu era încă pe deplin înțeles, deoarece colorația Gram a fost descoperită abia în anul următor. Până la sfârșitul anilor 1880, termenul *de pneumococ fusese adoptat* deoarece această bacterie era deja recunoscută drept cea mai frecventă cauză a pneumoniei lobare. Numele *de Diplococcus* a fost atribuit în 1926, datorită apariției sale în colorația Gram a sputei, iar în 1974 microorganismul a fost redenumit din nou, de data aceasta ca *Streptococcus pneumoniae,* datorită morfologiei sale în timpul - creșterii în mediu lichid. La începutul secolului al XX-lea, au fost distinse trei serotipuri, desemnate ca serotipuri 1, 2 și 3; pneumococii rămași au fost desemnați în grupa 4. În primul deceniu al secolului al XX-lea, Maynard, Lister, Wright și alți cercetători au început să aplice conceptele de imunitate umorală la problema pneumoniei lobare epidemice, care afecta anual unul din zece bărbați care lucrau în minele africane. Inocularea minerilor cu pneumococi uciși a dus la o reducere substanțială a incidenței pneumoniei. În anii 1920, Heidelberger și Avery au demonstrat că anticorpii care conferă imunitate reacționează cu polizaharidele capsulare de pe suprafața bacteriilor. Eforturile de a dezvolta un vaccin eficient au început în jurul anului 1911. Felton a preparat primele polizaharide capsulare pneumococice purificate pentru imunizarea umană, iar un preparat al polizaharidei de tip 1 a fost utilizat pentru a opri o epidemie de pneumonie la un spital de stat din Worcester, Massachusetts, în 1938. Peste 80 de serotipuri ale acestei bacterii fuseseră descrise până în 1940. În timpul celui de-al Doilea Război Mondial, MacLeod și colegii săi au descoperit că vaccinarea recruților militari cu materialul capsular a patru serotipuri de *S. pneumoniae* a redus considerabil incidența pneumoniei cauzate de serotipurile utilizate în vaccin, dar nu și de altele. Cu toate acestea, odată cu apariția penicilinei în 1940, aceste eforturi au scăzut, până când cercetătorii și-au dat seama că mulți copii mureau în ciuda penicilinei. La sfârșitul anilor 1960, au început lucrările la un vaccin pneumococic polivalent. Primul vaccin pneumococic a fost aprobat pentru utilizare în Statele Unite în 1977, care includea polizaharide din 14 serotipuri. Ulterior, în 1983, a fost aprobat vaccinul cu 23 de serotipuri (PPV23), care a înlocuit vaccinul cu 14 serotipuri, cel utilizat în prezent. Acest vaccin include următoarele serotipuri: 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, hA, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F și 33F. În 2000, a fost aprobat primul vaccin conjugat, care includea polizaharide capsulare din următoarele șapte serotipuri pneumococice: 4, 6B, 9V, 14, 19F, 18C și 23F; acestea sunt conjugate cu o variantă netoxică a toxinei difterice, cunoscută sub numele de CRM197.

2. MICROBIOLOGIE

Streptococcus pneumoniae este una dintre speciile din genul - Streptococcus , aparținând familiei Streptococcaceae . Este Gram-pozitiv, anaerob facultativ, de formă ovală sau lanceolată și apare în perechi (diplococ), dar poate fi găsit și individual sau în lanțuri unite de-a lungul axei lor longitudinale. Unii pneumococi sunt încapsulați, cu o suprafață compusă din polizaharide. Organismele încapsulate sunt patogene pentru oameni, în timp ce cele fără capsulă nu sunt; prin urmare, capsula este esențială pentru patogenitatea microorganismului.

3. FIZIOPATOLOGIE

Căile de infecție sunt canaliculare, hematogene și prin - contiguitate. Prevalența colonizării pneumococice este asigurată de adaptarea cu succes a acestui microorganism prin aderența la celulele epiteliale și multiplicarea *in situ* în nazofaringe. *Streptococcus pneumoniae* aderă la celulele faringiene umane printr-o varietate de mecanisme, inclusiv interacțiunea specifică a adezinelor bacteriene de suprafață și a receptorilor epiteliali. Odată ce colonizarea a avut loc, infecția poate apărea dacă microorganismele sunt transportate în cavități din care nu sunt eliminate ușor. Astfel, majoritatea cazurilor de otită medie se datorează infecției din nazofaringe către urechea medie prin intermediul trompei lui Eustache. Pneumonia apare și pe cale canaliculară, prin microaspirația tulpinilor care colonizează nazofaringele; mecanismele naturale de barieră, în special acțiunea ciliară, duc la eliminarea rapidă. Dacă anumite procese, cum ar fi alergiile sau infecțiile virale, coexistă și provoacă edeme care obstrucționează deschiderea trompei lui Eustache în faringe sau în ostiumul unui sinus paranazal, poate rezulta o infecție evidentă clinic. În mod similar, deteriorarea celulelor ciliate bronșice sau creșterea producției de mucus, fie cronică (datorată fumatului sau expunerii ocupaționale), fie acută (de obicei, în urma unei infecții virale respiratorii, cum ar fi *gripa)* , modifică mecanismele naturale de apărare ale epiteliului respirator și cresc producția de mucus. Microscopia electronică a arătat că aceste procese provoacă distrugerea ciliară și modificări ale structurii lor genetice. Odată ce mucusul ajunge în alveolele pulmonare,

S. pneumoniae începe o fază de reproducere rapidă , provocând pneumonie, iar de acolo se răspândește în fluxul sanguin prin intermediul sistemului limfatic. Se poate răspândi și fără a infecta alveolele pulmonare, urmând aceeași cale. După o perioadă de bacteriemie, cu inocule egale sau mai mari de 10^7, poate ajunge la alte țesuturi, cum ar fi meningele, prin plexurile coroidiene, provocând meningită sau, mai rar, artrită sau peritonită primară. Ulterior, din aceste focare, provoacă noi bacteriemiile (bacteriemiile secundare) și noi focare la distanță.

4. MECANISME DE VIRULENȚĂ

Structura pneumococilor este complexă și doar parțial înțeleasă. Cele mai importante structuri antigenice sunt situate în peretele celular și capsulă. Virulența și invazivitatea pneumococului variază în funcție de serotipuri și depind de compoziția chimică și de cantitatea de polizaharidă produsă. Unele tipuri sunt mai virulente, cum ar fi 1, 2, 3, 4, 7, 8, 12 și 14, datorită capacității antifagocitare conferite de capsulă, care permite invazia și multiplicarea ulterioară în țesuturi. Înțelegerea răspunsului imun pe care îl declanșează este utilă în conceperea unor strategii eficiente de imunizare pentru prevenirea infecțiilor pneumococice. *S. pneumoniae* provoacă boli deoarece este capabil să prevină ingerarea și distrugerea sa de către celulele fagocitare ale gazdei. La o gazdă fără expunere prealabilă, în special în absența anticorpilor anticapulari, pneumococii sunt ingerați și slab distruși de fagocitele gazdei, leucocitele polimorfonucleare (PMN) și macrofage. Capsula pneumococică joacă un rol central în prevenirea fagocitozei și este compusă din unități repetitive de polizaharide complexe cu greutate

moleculară mare. Aceste unități sunt sintetizate în citoplasmă, polimerizate de transferazele membranei celulare și rămân ancorate de peretele celular, formând un înveliș mucoid exterior care, asemenea unui gel hidrofil, înconjoară întreaga celulă. Capsula este considerată factorul determinant cheie al patogenității pneumococilor; la pacienții imunocompetenți, infecțiile pneumococice cauzate de tulpini necapsulate sunt foarte rare. Studiile experimentale au arătat că doar tulpinile încapsulate sunt patogene și că acestea își pierd virulența atunci când se obțin mutanți necapsulați sau când capsula este îndepărtată prin alte proceduri.

Mecanismele prin care capsula realizează acest efect antifagocitar nu sunt pe deplin înțelese. Deși mult timp s-a crezut că acestea depind de dimensiunea fizică și de sarcina electrostatică, se pare că invazivitatea tulpinii depinde mai mult de compoziția capsulei decât de dimensiunea acesteia, iar în prezent se crede că acțiunea sa antifagocitară se datorează blocării sau interferenței activității opsonizante a căii alternative a complementului. Peretele celular este o structură rigidă care înconjoară membrana citoplasmatică și, la fel ca în cazul altor bacterii Gram-pozitive, este compus dintr-o rețea mucopeptidică (peptidoglican) de care sunt atașate proteine, carbohidrați și lipoproteine. Peretele celular conține, de asemenea, determinanții antigenici de grup, substanța C sau polizaharida C și un antigen de tip, proteina M. Substanța C sau polizaharida C este compusă din acizi teichoici formați din polimeri de ribitol fosfat care conțin colină și galactozamin-6-fosfat și este legat covalent de peptidoglicanul de pe suprafața exterioară a peretelui celular. Astfel, polizaharida C este un constituent important al peretelui celular și este o structură antigenică caracteristică a pneumococilor. Face parte din antigenul Forssman, care este un inhibitor al autolizinei omoloage și precipită, de asemenea, o β-globulină, proteina C reactivă. Deși nu este clar dacă substanța C are vreun rol definit în virulența

S. pneumoniae modulează activ răspunsul inflamator care însoțește infecția. Substanța C se leagă prin regiunea sa fosfat-colină de proteina C *reactivă* și precipită, formând un complex proteină C reactivă-substanță C, capabil să activeze complementul prin calea alternativă și să medieze fagocitoza. Calea clasică este activată de anticorpi împotriva polizaharidelor peretelui celular, chiar și în absența anticorpilor anticaspirali. În consecință, un răspuns inflamator intens, alimentat de activarea viguroasă atât a căii alternative, cât și a celei clasice a complementului, însoțește infecția pneumococică la o gazdă imunologic neafectată.

Stratul exterior al peretelui celular conține proteina M pneumococică, care are caracteristici fizico-chimice foarte similare cu cele ale *proteinei M din Streptococcus pyogenes,* deși nu are o funcție antifagocitară cunoscută sau o relație cu virulența. Proteina M este o proteină specifică tipului, independentă de tipurile capsulare și poate fi de interes pentru tipizarea tulpinilor pneumococice necapsulate.

Streptococcus pneumoniae produce, de asemenea, mai multe toxine , deși funcția lor patogenă specifică nu a fost determinată. Pneumolizina, înrudită cu hemolizina O, este eliberată în timpul autolizei, are proprietăți dermotoxice și poate provoca anemie hemolitică. Neuraminidaza este produsă în timpul fazei de creștere logaritmică, este antigenică și specifică speciei și contribuie la invazia țesuturilor.

5. MECANISM DE TRANSMISIE

Boala pneumococică se transmite de la un purtător sănătos sau bolnav la o altă persoană ca urmare a unui contact apropiat prelungit. Este răspândită în întreaga lume. Rezervorul este omul, în special nazofaringele persoanelor asimptomatice; nu există vectori animali sau insecte. Transmiterea pneumococică are loc prin contact direct de la persoană la persoană prin picături respiratorii sau prin autoinoculare. Serotipurile care cel mai frecvent cauzează boala sunt și cele izolate cel mai des de la purtătorii asimptomatici.

Răspândirea bolii pneumococice este influențată de supraaglomerare, de perioada anului și, în special, de prezența infecțiilor respiratorii. Infecția pneumococică este mai frecventă iarna și la începutul primăverii, ceea ce coincide cu prevalența bolilor respiratorii.

6. STATUL TRANSPORTATORULUI

Pneumococul este un locuitor comun al tractului respirator și poate fi izolat din nazofaringe, cu o gamă variată de cazuri, în special la copii și adulți tineri. Rata purtătorilor asimptomatici se modifică în funcție de vârstă, regiune și prezența infecțiilor respiratorii superioare; interesant este că doar 5 până la 10% dintre adulții fără copii sunt purtători, în timp ce la cei care locuiesc cu copii, această rată se poate apropia de 30%.

În școlile și instituțiile pentru minori, ratele purtătorilor de pneumococ variază între 27 și 58%. Durata stării de purtător variază și este mai lungă la copii comparativ cu adulții.

7. PERIOADĂ INCUBAȚIE

Variază în funcție de tipul de infecție și poate dura doar una până la trei zile. Tratamentul antibiotic adecvat face ca pacientul să nu mai fie contagios în 24 până la 48 de ore.

8. EPIDEMIOLOGIE

Pneumococul provoacă două tipuri de infecții: invazive și neinvazive. Printre infecțiile invazive, cele mai importante sunt bacteriemia ocultă, meningita și pneumonia bacteriemică, care sunt mai frecvente la nou-născuți și copii mici sub doi ani și mult mai puțin la adolescenți și adulți tineri, crescând din nou la sfârșitul vieții (la adulții cu vârsta peste 65 de ani). Printre infecțiile neinvazive, sunt de remarcat otita medie acută (OMA), pneumonia nebacteriemică, sinuzita, conjunctivita și exacerbările bronșitei cronice. Deși incidența generală a infecției pneumococice în populație este mult mai mică în comparație cu era pre-antibiotică, această relație cu vârsta nu s-a schimbat. Prezența infecțiilor, cum ar fi otita medie, pneumonia sau bacteriemia, este legată de sezon, probabil datorită asocierii sale cu boli respiratorii virale. Rata de incidență a bolii invazive *cu S. pneumoniae* în două studii prospective efectuate în America Latină arată următoarele rezultate: unul dintre ele, în Córdoba, Argentina, pe o perioadă de supraveghere de trei ani la pacienți spitalizați și ambulatori, a arătat o incidență la copiii cu vârsta sub 24 de luni de 206,7/10^5 / an, 99,7/ $^{10^5}$ /an pentru pneumonia pneumococică; 91,6/10^5 / an pentru bacteriemie fără focar și 8,1/ $^{10^5}$ /an pentru meningită. Serotipurile prevalente la adulți diferă de cele izolate la copii, iar distribuția lor variază de la o țară la alta, cu diferențe mai pronunțate între țările dezvoltate și cele în curs de dezvoltare. Pe lângă variația geografică, există și modificări

temporale. Clasificarea serotipurilor diferă în funcție de regiunea geografică. În Argentina acestea sunt: 14, 5, 6B, 1, 19F, 23F și 18C; Aceste serotipuri reprezintă 34,9%, 16,3, 10,5, 9,3, 3,5, 3,5 și respectiv 2,3%, însumând 80,3% din microorganismele existente.

Din 1993, Organizația Panamericană de Sănătate (OPS) a coordonat supravegherea serotipurilor și a standardelor de rezistență ale tulpinilor pneumococice izolate de la copii cu vârsta sub șase ani cu boli invazive în șase țări: Argentina, Brazilia, Chile, Columbia, Mexic și Uruguay. Dintr-un total de 4.105 tulpini izolate de la pacienți spitalizați cu pneumonie (44%) și meningită (41%), 13 serotipuri au fost responsabile pentru 86% din cazuri: 14, 6A16B, *5,* 1, 23F, 19F, 18C, 19A, 9V, 7F, 3, 9N și 4. Unele țări europene, Africa, Israel și India au prezentat un model similar cu cel găsit în America Latină, dar nu cu cel găsit în Statele Unite și Canada, unde serotipurile 1 și *5* nu erau prevalente, cu rate de izolare mai mici ale acestor serotipuri apărând mai la nord.

Rezistența la diverse antibiotice este în creștere în diferite țări din întreaga lume (Jacobs, 2003). În America Latină, rezistența la penicilină a fost de 28,6%, cu 17,3% rezistență intermediară și 11,1% rezistență ridicată, cu variații semnificative între țări: cea mai mare în Mexic (25,8% R1 și 21,1% RA) și cea mai mică în Brazilia (20,7% R1 și 1,6% RA). Odată ce rezistența la penicilină este dobândită, este obișnuit ca gradul de rezistență să crească prin mutații succesive. Genele asociate cu rezistența pot fi transferate de la un serotip la altul și s-a demonstrat recent că pneumococul are și capacitatea de a-și modifica structura capsulară prin schimb genetic, transformându-se într-un alt serotip. Rezistența pneumococică la alte clase de antimicrobiene (cum ar fi sulfonamidele, macrolidele și fluorochinolonele) a fost, de asemenea, detectată și este, în general, asociată cu utilizarea excesivă a antibioticelor. Unii dintre acești din urmă factori induc mai ușor selecția de tulpini rezistente, iar unele tulpini pneumococice pot dezvolta toleranță la anumite antibiotice, cum ar fi vancomicina, oprind replicarea lor în prezența antibioticului respectiv. Rezistența crescută duce la spitalizări mai lungi și la utilizarea unor antibiotice mai scumpe, crescând semnificativ costurile. Pe lângă vârstă, riscul de boli invazive este mai mare la persoanele cu boli cronice și la cele imunocompromise **.** Alți factori de risc includ: expunerea la fumul de tutun pasiv (RR 2,5 [1,2-5,1]); frecventarea creșelor (RR 3,0 [1,5-6,2]); nivel de educație scăzut (RR 2,8 [1,3-5,9]); și venituri mici (RR 3,9 [2,2-6,9]). La copii, frecventarea creșelor crește riscul de boală pneumococică invazivă de trei până la șapte ori comparativ cu copiii care nu frecventează creșele. Acest risc este chiar mai mare la copiii sub doi ani.

9. CARACTERISTICI CLINICE

Odată cu aproape dispariția *Haemophilus influenzae* b în țările în care se practică vaccinarea universală împotriva acestui germen, pneumococul a devenit principalul agent bacterian care produce pneumonie și meningită la copiii sub cinci ani.

Pneumococul cauzează 80 până la 90% din cazurile de bacteriemie, fără focar, la copiii dobândiți în comunitate cu vârsta sub 23 de luni. În Argentina, acesta reprezintă 47,5% din totalul bolilor pneumococice invazive, fiind cea mai frecventă manifestare la această grupă de vârstă. Această afecțiune se prezintă de obicei ca febră fără alte simptome sau semne și se rezolvă spontan fără tratament în 85 până la 90% din cazuri. Doar ocazional progresează spre infecții invazive.

Pneumonia pneumococică este cea mai frecventă manifestare clinică la adulți, reprezentând 36% din pneumoniile dobândite în comunitate la această grupă de vârstă și 50% din pneumoniile care necesită spitalizare. La copii, pneumonia cu bacteriemie reprezintă între 12% și 45% din bolile invazive . Simptomele includ de obicei febră și frisoane; alte simptome observate sunt dureri în piept, tuse productivă sau mucopurulentă, secreții groase, dispnee, dificultăți de respirație, tahipnee și slăbiciune. Greața, vărsăturile și durerile de cap sunt mai puțin frecvente.

Pneumonia pneumococică este o complicație frecventă a bolilor virale severe, cum ar fi gripa și rujeola. Mortalitatea poate ajunge la 5 până la 7% și este mai mare la vârstnici, ajungând până la 30%. La copii, mortalitatea este scăzută. Complicațiile pneumoniei pneumococice includ empiem, pericardită și formarea de abcese. La persoanele cu asplenie congenitală sau care au suferit o splenectomie, infecția pneumococică are adesea o evoluție fulminantă, caracterizată prin purpură progresivă cu debut brusc, coagulare intravasculară diseminată și deces în 24 până la 48 de ore. S-a estimat că acești pacienți prezintă un risc de 10 ori crescut de sepsis fatal comparativ cu populația generală (de 50 de ori mai mare în cazul copiilor).

În țările care includ vaccinarea împotriva Hib în programul lor de imunizare, apar focare non-epidemice cauzate de *Neisseria meningitidis;* în aceste cazuri, pneumococul este principala cauză a meningitei bacteriene la copii. Pneumococul provoacă 13 până la 19% din cazurile de meningită; 25% dintre pacienții cu meningită dezvoltă și pneumonie. Simptomele clinice și complicațiile neurologice sunt similare cu cele ale altor meningite bacteriene și includ dureri de cap, letargie, vărsături, iritabilitate, febră, rigiditate a gâtului, convulsii și comă. Mortalitatea prin meningită pneumococică, atunci când este tratată corespunzător, variază de la 10 la 30% la copii, dar poate ajunge la 80% la vârstnici. Dintre cei care supraviețuiesc, peste 30% rămân cu pierdere a auzului neurosenzorial, iar 25 % cu alte deficite neurologice.

Pneumococul este o cauză frecventă a otitei medii acute și se găsește în 28% până la 55% din cazurile de aspirații ale urechii. Deși nu este o boală gravă, otita medie acută (OMA) este principala cauză a utilizării antibioticelor în ambulatoriu, rezultând costuri economice ridicate și selecția de tulpini bacteriene rezistente. În plus, episoadele frecvente pot provoca dificultăți de învățare din cauza deficienței de auz tranzitorii. Complicațiile acestei boli includ mastoidita și meningita.

10. DIAGNOSTIC

Diagnosticul definitiv al infecției pneumococice se pune prin izolarea microorganismelor din sânge sau alte fluide sterile; sunt disponibile și teste pentru detectarea antigenului capsulei polizaharidice. Izolarea unui diplococ prin colorația Gram este foarte sugestivă pentru o infecție pneumococică. Prezența diplococilor Gram-pozitivi în spută poate fi înșelătoare, deoarece și alte microorganisme similare sunt prezente în flora normală. Cu toate acestea, un diagnostic de pneumonie pneumococică în spută necesită mai mult de 25 de leucocite și mai puțin de 10 celule epiteliale per câmp de mare putere, cu o predominanță a diplococilor Gram-pozitivi. Probele clinice trebuie cultivate imediat sau transportate în medii adecvate și depozitate la 4 ˚C.

Pneumococii sunt identificați în laboratorul de microbiologie folosind patru reacții:

1. *Hemoliză pe plăci de agar cu sânge de oaie într-o - atmosferă cu 5 până la 7% CO2 , între 35 și 37°C, timp de 20 până la 24 de ore.* Coloniile pe agar cu sânge sunt netede, strălucitoare , plate, rotunde, cu diametrul de 0,5-1,5 mm și înconjurate de un halou de hemoliză. Când incubația este prelungită peste 24 până la 48 de ore, coloniile se aplatizează și încep să se lizeze din centru, dând un aspect umbilical caracteristic și pot dispărea în cele din urmă; aceste modificări sunt cauzate de activitatea enzimelor autolitice ale *S. pneumoniae și* de sensibilitatea la peroxizii produși în timpul creșterii.

2. *Test negativ pentru catalază. Microorganismul nu este* un producător de catalază, dar generează H2O2 printr -un sistem flavoenzimatic și, prin urmare, crește bine în prezența unei surse de catalază, cum ar fi globulele roșii.
3. *Sensibilitate la optochină.* Aceasta îi permite să fie diferențiată de alte specii de streptococi care îi inhibă - creșterea.
4. *Solubilitate în prezența sărurilor biliare.* Acesta este testul de referință; în mod specific, deoxicolatul de sodiu și taurocolatul accelerează acțiunea enzimelor autolitice, producând liza celulară.

Serotipizarea se efectuează folosind tehnica Quellung - (reacție de precipitare capsulară), un test rapid de identificare pneumococică pentru specimenele umane. Acest test utilizează o schemă de tip tablă de șah, constând din doisprezece antiseruri pneumococice specifice produse de *Statens Seruminstitut* din Copenhaga , Danemarca. Tehnica se bazează pe observarea umflăturii capsulei pneumococice în prezența acestor antiseruri și este utilizată doar în studii epidemiologice. Peste 90 de serotipuri au fost identificate pe baza reacției lor cu tipuri specifice de anticorpi.

Există numeroase teste rapide pentru detectarea antigenului polizaharidic în fluidele corporale; aceste teste, în general, nu au o sensibilitate (detectarea persoanelor cu boala) sau o specificitate (detectarea persoanelor care nu au boala) suficientă pentru detectarea bolilor invazive.

10.1 Radiologic

În majoritatea cazurilor de pneumonie pneumococică, radiografia toracică relevă o zonă de infiltrare care implică unul sau mai multe segmente dintr-un singur lob. Consolidarea lobară sau o bronhogramă cu aer sunt prezente doar într-o minoritate de cazuri, dar este mai probabil să fie asociate cu bacteriemia. Prezența frecventă a cauzelor subiacente ale bolii pulmonare cronice produce un aspect mai molizat și mai puțin omogen în plămânul afectat. Foarte rar, infecția *cu S. pneumoniae* provoacă un abces pulmonar. Aceste microorganisme nu produc substanțe extrem de toxice care provoacă leziuni tisulare. Astfel, abcesele nu sunt în general găsite, nici măcar la nivel microscopic , iar dacă se observă unul, trebuie suspectată o infecție anaerobă coexistentă sau o anomalie anatomică, cum ar fi obstrucția bronșică, cancerul sau infarctul pulmonar. Deși revărsatul pleural poate fi găsit la 40% dintre pacienții cu pneumonie pneumococică la o examinare amănunțită, doar 10% dezvoltă suficient lichid pentru aspirație, iar empiemul apare doar la o minoritate dintre aceștia, poate 2% din total. Deși radiografia toracică a fost standardul de aur pentru diagnosticarea pneumoniei, beneficiile vaccinului heptavalent în reducerea bolii pneumococice pot fi subestimate. Mai multe studii, și în special o definiție a Organizației Mondiale a Sănătății, recomandă adăugarea unor niveluri de proteină C reactivă mai mari de 40 mg/l la radiografia toracică pentru a crește sensibilitatea acesteia. Unele studii

menționează o sensibilitate crescută și sugerează că reducerea bolii pneumococice ar putea fi cu 32% mai mare decât cea observată anterior (Fig. 30-1, *A* și *B)*.

11. MANAGEMENT MEDICAL

Până la mijlocul anilor 1970, pneumococii erau ușor inhibați sau distruși de niveluri ușor de atins din aproape toate antibioticele. În anii 1980 și 1990, pneumococii au devenit din ce în ce mai rezistenți la penicilină și la alte antibiotice. Penicilina inhibă reapariția S. *pneumoniae* prin legarea la una sau mai multe enzime necesare pentru sinteza peptidoglicanului, inclusiv transpeptidazele cu greutate moleculară mai mare și o carboxipeptidază cu greutate moleculară mai mică. Legarea este covalentă , formând un complex peniciloil inactiv enzimatic cu o legătură ester serinică. Modificările PBP 2B sunt probabil responsabile pentru rezistența scăzută, în timp ce mutațiile PBP 2X au fost asociate cu rezistența ridicată. Pneumococii au devenit rezistenți prin achiziționarea de material genetic de la alte bacterii cu care coexistă în imediata apropiere, poate, de exemplu, *Streptococcus viridans* din nazofaringe. De fapt, secvența modificată a genei PBP 2B în multe izolate rezistente la penicilină pare să-și fi provenit din *Streptococcus mitis.* A fost raportată o paralelă între rezistență și eșecul clinic în meningită și otită medie. În schimb, această corelație nu a fost găsită în pneumonie, cel puțin pentru tulpinile cu concentrații minime inhibitorii (CMI) ale penicilinei de până la 4 μg/ml, ceea ce ar putea fi explicat prin concentrațiile mari atinse în plămâni.

Este important să se cunoască sensibilitatea la antibiotice și concentrația minimă inhibitorie (CMI) a pneumococului la penicilină și cefotaximă/ceftriaxonă. În cazul penicilinei, un microorganism sensibil este unul cu o CMI <0,06 μg/ml, sensibilitatea intermediară (cunoscută și sub numele de rezistență intermediară) este definită ca o CMI între 0,1 și 1,0 μg/ml, iar rezistența ridicată, definită printr-o CMI >2,0. În Argentina, în seria de copii studiată de autori, doar 29,1% au prezentat rezistență la penicilină, adică 22,8% dintre microorganisme cu sensibilitate intermediară și 8,3% cu rezistență ridicată.

Un procent de pneumococi rezistenți la penicilină prezintă valori ale concentrațiilor minime inhibitorii (CMI) crescute la cefalosporinele de generația a treia; această situație poate avea implicații în unele țări pentru tratamentul empiric al meningitei în zonele în care izolarea acestor tulpini este frecventă. Selecția antibioticelor este empirică. Cea mai frecventă cauză a pneumoniei bacteriene este pneumococul. Pentru tratamentul *pneumoniei cu S. pneumoniae,* penicilina orală sau parenterală rămâne tratamentul de elecție în orice situație clinică. Studiile efectuate în Africa de Sud (Friedland, Klugman), Spania (Liñares și colab.) și Argentina pentru a evalua răspunsul clinic al pacienților de la care a fost izolat *S. pneumoniae au fost similare, fără diferențe semnificative. Ghidurile sugerează amoxicilina orală pentru cei cu* toleranță gastrointestinală bună , la o doză de 80 până la 100 mg/kg/zi ca tratament de primă linie la copiii sub cinci ani. Cu toate acestea, în plămâni, un organ puternic vascularizat, concentrațiile de penicilină și cefalosporine sunt mari, >22 μg/ml în majoritatea cazurilor. Acest lucru a dus la modificări ale pragurilor de sensibilitate la penicilină pentru pneumococ în cazurile de pneumonie, după cum urmează: sensibilitate <1 μg/ml, rezistență intermediară ≥2 μg/ml și rezistență ridicată ≥4 μg/ml. Când s-a utilizat inițial penicilina sau ampicilina, analizele multivariate și regresiile logistice nu au găsit diferențe semnificative statistic sau necesitatea schimbării antibioticului. Doza de penicilină este de 150.000 până la 200.000 U/kg/zi, administrată în patru doze divizate. Cu toate acestea, conform recomandărilor Comitetului de experți NCCLS din SUA, atunci când se izolează tulpini cu sensibilitate intermediară la penicilină, trebuie utilizate doze mari din acest antibiotic (de exemplu, 300.000 U/kg/zi la pacienții cu funcție renală normală, pentru pneumonie) sau ampicilină (200 mg/kg/zi). Aminopenicilinele, cum ar fi ampicilina sau amoxicilina, sunt potrivite pentru tratamentul ambulatoriu al cazurilor moderate, având în vedere biodisponibilitatea lor adecvată în țesutul pulmonar și eficacitatea bună. Macrolidele reprezintă o alternativă terapeutică pentru pacienții alergici la penicilină din zonele cu

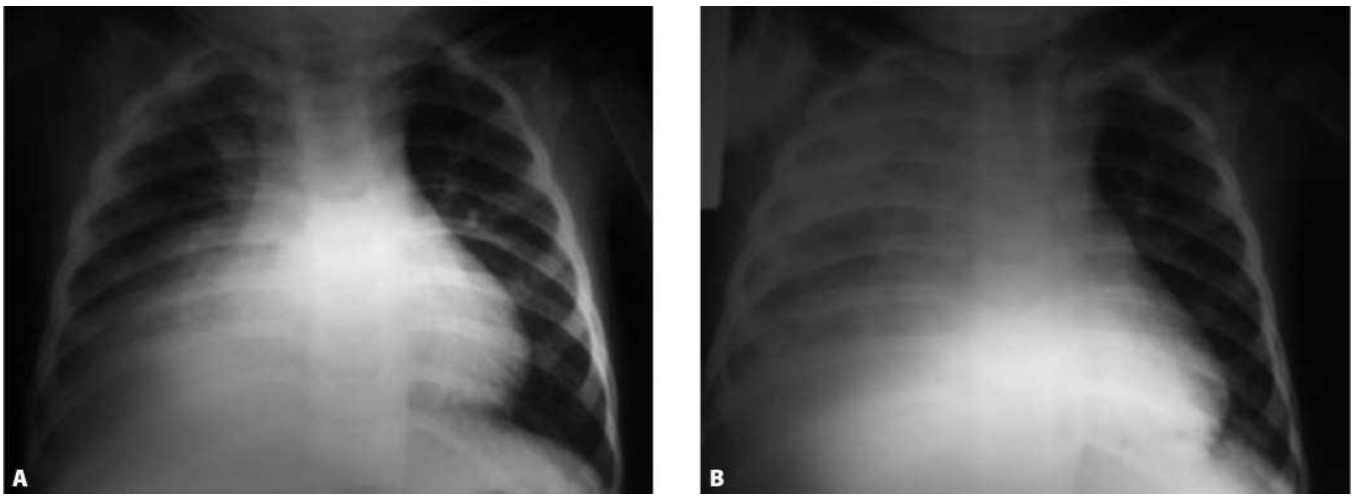


Fig. 30-1. Radiografías de paciente con neumonía por *Streptococcus pneumoniae*.

rate de rezistență scăzute, cum ar fi Argentina (mai puțin de 2%). Trimetoprim-sulfametoxazol nu este indicat ca tratament empiric inițial din cauza nivelurilor scăzute de sensibilitate observate.

Pentru copiii cu factori de risc crescut, cum ar fi pneumonia severă, imunodeficiența sau pneumonia care nu răspunde la tratamentul convențional, cefotaximul sau ceftriaxona ar putea fi luate în considerare ca alternative, deoarece s-au observat răspunsuri bune la aceste medicamente, chiar și la pacienții care dezvoltă tulpini rezistente la acești agenți. Trecerea la vancomicină singură sau în combinație cu rifampicină sau imipenem ar fi indicată la pacienții cu rezultate nefavorabile sau la pacienții imunocompromiși a căror evoluție clinică este inadecvată. Este important de reținut că tulpinile extrem de rezistente la penicilină pot fi, de asemenea, rezistente la cefalosporinele de generația a treia (ceftriaxonă, cefotaximă). Toate izolatele identificate în Argentina și în alte țări au fost sensibile la vancomicină, cu un răspuns clinic bun la infecțiile cauzate de acest organism la doze de 40 până la 60 mg/kg/zi.

12. PREVENȚIE

12.1 Vaccin pneumococic polizaharidic capsular

Vaccinurile polizaharidice (neconjugate) disponibile în America Latină constau din 23 de serotipuri diferite de polizaharide capsulare (Tabelul 30-1), fiecare conținând 25 pg (în total, 575 pg) dizolvate în soluție salină izotonică. Fiecare polizaharidă este obținută separat și combinată în produsul final. Acest vaccin conține următoarele 23 de serotipuri: 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F și 33F. Alte serotipuri prezintă reactivitate încrucișată cu serotipurile conținute în vaccin, care oferă acoperire împotriva a peste 90% din infecțiile pneumococice invazive care apar în țările dezvoltate și în curs de dezvoltare.

12.2 Schema de vaccinare, dozajul și calea de administrare

O fiolă de 0,5 ml se administrează în doză unică, intramuscular sau subcutanat. Calea intramusculară, în mușchiul deltoid, este preferată la adulți și copii cu vârsta peste doi ani.

12.3 Eficacitate și imunogenitate

Imunogenitatea și eficacitatea vaccinului variază în funcție de vârstă, serotip, boala de bază, gradul de imunosupresie și momentul vaccinării. Deoarece este un vaccin polizaharidic capsular neconjugat, acesta declanșează un răspuns imun independent de celulele T; prin urmare, nu este recomandat copiilor sub doi ani, persoanelor vârstnice imunocompetente, persoanelor cu boli cardiace sau pulmonare cronice (inclusiv astmatici care primesc corticosteroizi inhalatori sau la fiecare două zile), purtătorilor de HIV, persoanelor cu hemoglobinopatii (anemie falciformă), diabeticilor, persoanelor HIV-pozitive și alcoolicilor care răspund bine la vaccin. Persoanele infectate cu HIV prezintă un răspuns redus la vaccin și o dispariție precoce a anticorpilor. În general, răspunsul este proporțional cu numărul de limfocite CD4 $^{+}$, comparabil cu cel al persoanelor sănătoase atunci când numărul de CD4 $^{+}$ este peste 500 și mult mai mic când numărul este sub 200/ mm^3.

Persoanele cu lupus eritematos sistemic și artrită reumatoidă prezintă un răspuns redus la vaccin. Persoanele cu limfom Hodgkin și sindrom nefrotic au un răspuns adecvat la vaccin atunci când acesta este administrat cu cel puțin 15 zile înainte de începerea terapiei imunosupresoare; prin urmare, vaccinarea este recomandată imediat ce se pune diagnosticul.

Persoanele cu limfom non-Hodgkin, leucemie cronică, sindrom nefrotic rezistent la corticosteroizi sau dependent de corticosteroizi, cu transplant de măduvă osoasă sau de organe solide, au, în general, un răspuns scăzut la vaccin.

12.4 Reacții adverse

Vaccinul este bine tolerat, iar reacțiile adverse grave sunt rare. Reacțiile ușoare, cum ar fi roșeața și durerea la locul injectării, pot apărea în 30% până la 50% din cazuri în decurs de 48 de ore de la administrare. Aceste reacții durează una până la trei zile și sunt, în general, bine tolerate. Sunt mai frecvente în cazul administrării subcutanate, la adulții tineri sau de vârstă mijlocie și la persoanele cu titruri ridicate de anticorpi pneumococici. Alte reacții sistemice, cum ar fi febra, cefaleea, slăbiciunea, durerile musculare, erupțiile cutanate, durerile articulare, artrita, trombocitopenia și adenita, apar în mai puțin de 1% din cazuri.

12.5 Instrucţiuni

Vaccinul nu este recomandat pentru programele de imunizare în masă pentru populația generală sau pentru copiii sub doi ani, din cauza imunogenității sale scăzute și a scăderii rapide a anticorpilor observate după vaccinare. Este indicat doar pentru sugarii cu vârsta peste doi ani care aparțin grupurilor cu risc de a dezvolta infecții pneumococice grave, cum ar fi:

1. Asplenie anatomică (congenitală sau chirurgicală) sau funcțională (în special la cei cu anemie falciformă).
2. Vârstnici (cu vârsta cuprinsă între 60 și 65 de ani).
3. Persoane cu orice afecțiune care duce la imunosupresie (sindrom nefrotic, infecție cu HIV asimptomatică sau simptomatică, imunodeficiențe umorale primare sau combinate, alcoolism cronic, boli maligne, transplanturi de organe etc.).

I Cuadro 30-1. Vacunas de polisacáridos contra el neumococo disponibles en Latinoamérica

Vacuna (laboratorio)	*Composición*	*Presentación (dosis)*	*Conservación*
Pneumovax 23 (MSD)	23 serotipos de polisacáridos capsulares de neumococos con 25 pg de cada uno de ellos. Solución salina. Fenol 0.25% (conservador)	Líquida (0.5 ml)	+2°C/+8°C No congelar
Pneumo 23 (Aventis Pasteur)	23 serotipos de polisacáridos capsulares de neumococos con 25 pg de cada uno de ellos. Solución salina. Tinerosal 0.01% (conservador)	Líquida (0.5 ml)	+2°C/+8°C No congelar

4. Persoane cu fistulă fluidă sau care suferă o implantare cohleară.
5. Persoane cu boli cronice: pulmonare sau cardiovasculare, insuficiență renală cronică sau sindrom nefrotic, diabet zaharat, ciroză hepatică, boli de colagen.

12.6 Contraindicații și precauții

1. Infecție acută.
2. Anafilaxie la dozele anterioare.
3. Administrarea intradermică a vaccinului poate provoca reacții locale intense, așadar este preferabilă calea intramusculară.
4. La pacienții care urmează să fie supuși unui tratament imunosupresor puternic, cum ar fi chimioterapia, radioterapia sau corticosteroizii în doze mari, vaccinarea se va efectua, dacă este necesar, cu două săptămâni înainte sau se va amâna la trei până la patru luni după terapia menționată anterior.
5. Vaccinul nu trebuie administrat copiilor sub doi ani din cauza puterii sale imunogene scăzute.
6. Deși vaccinul este sigur pentru femeile însărcinate și capabil să inducă protecție pasivă la făt prin transfer transplacentar de anticorpi și prin laptele matern, în general nu este recomandat femeilor însărcinate.
7. La pacienții care necesită administrare prelungită de penicilină în scop profilactic, cum ar fi pacienții splenectomizați, administrarea acesteia nu trebuie întreruptă în ciuda vaccinării împotriva pneumococului cu serotip 23.
8. În cazurile de splenectomie programată, vaccinul va fi administrat cu două săptămâni înainte de procedură.

12.7 Interacțiuni

Nu a fost descris niciunul. Poate fi administrat simultan cu vaccinul antigripal.

12.8 Revaccinarea

Revaccinarea este în general contraindicată, cu excepția unor cazuri individuale. În aceste cazuri, revaccinarea nu trebuie efectuată niciodată la mai puțin de trei ani de la doza anterioară. Revaccinarea trebuie luată în considerare după cinci ani la pacienții cu risc foarte ridicat de boală pneumococică severă.

Conform Comitetului consultativ din SUA pentru practici de imunizare, a doua doză de vaccin polizaharidic 23-valent (Pn23) este recomandată numai persoanelor din următoarele grupe de risc: cei cu asplenie anatomică sau funcțională, sindrom nefrotic, imunodeficiențe congenitale sau dobândite (HIV, SIDA, leucemie , limfom, boala Hodgkin, mielom multiplu, boală renală cronică, utilizarea de corticosteroizi sau terapie imunosupresoare sau după transplant de organe sau măduvă osoasă). Copiii cu vârsta cuprinsă între doi și 10 ani trebuie să primească o a doua doză de vaccin Pn23 după trei ani; adolescenții și adulții cu aceste afecțiuni trebuie să primească doza de rapel la cinci ani de la vaccinarea inițială. Revaccinarea persoanelor în vârstă anterior sănătoase este recomandată numai celor vaccinați înainte de vârsta de 65 de ani și este indicată o singură doză suplimentară de vaccin Pn23 la cinci ani de la doza inițială. Revaccinarea nu este recomandată persoanelor cu boli cardiovasculare, boli pulmonare cronice, diabet zaharat, fistulă de fluid, boli hepatice cronice și altor persoane cu risc. Este important de menționat că pentru copii, adolescenți și adulți cu risc se recomandă o singură revaccinare, mai degrabă decât una la intervale regulate. În ciuda acestor recomandări, revaccinarea cu vaccinul polizaharidic *Streptococcus pneumoniae* rămâne un subiect de dezbatere considerabilă în literatura de specialitate. Principalele preocupări legate de revaccinare provin din lipsa datelor privind eficacitatea, siguranța și riscul potențial ca vaccinul polizaharidic să inducă toleranță imună.

12.9 Eficacitate și eficacitate

Deși eficacitatea vaccinului Pn23 în protejarea împotriva bolilor invazive severe la persoanele în vârstă anterior sănătoase și la unele grupuri cu risc (pacienți splenectomizați și cei cu anemie falciformă) este bine stabilită, rămân îndoieli cu privire la eficacitatea sa în protejarea persoanelor aparținând grupurilor cu risc ridicat, cum ar fi pacienții cu SIDA, cei cu un grad ridicat de imunosupresie din cauza neoplasmelor, tratamentele imunosupresoare și cei cu boli cronice precum diabetul, bolile renale, reumatologice și cardiopulmonare, precum și persoanele supuse hemodializei sau transplanturilor de organe solide sau măduvă osoasă. În ciuda faptului că vaccinul polizaharidic conține serotipurile responsabile pentru peste 90% din cazurile de *boală invazivă cu S. pneumoniae,* titrurile protectoare împotriva diferitelor serotipuri sunt încă necunoscute. Se estimează că titrurile mai mari de 1,0 pg/ml pot conferi o protecție de lungă durată. După vaccinare, există o creștere a titrurilor de anticorpi împotriva diferitelor serotipuri, atingând un vârf între patru și șase săptămâni, apoi o scădere treptată.

12.10 Chimioprofilaxie

La pacienții cu risc crescut, cum ar fi copiii cu anemie falciformă, asplenie anatomică sau funcțională sau fistule de lichid cefalorahidian , se recomandă prevenția cu penicilină orală (125

Cuadro 30-2. Diferencias entre las vacunas de polisacáridos puros y las vacunas de polisacáridos conjugados

Vacunas de polisacáridos puros (VNP23)	*Vacunas de polisacáridos conjugados (VNC7V)*
Antígenos independientes de la célula T	Antígenos dependientes de la célula T
Escasa inmunogenicidad en niños menores de 2 años	Inmunógenas desde los primeros meses de vida
Inducen memoria inmunológica	No inducen memoria inmunológica
No dan lugar a respuestas secundarias*	Producen respuestas secundarias*
No disminuyen la colonización nasofaríngea	Disminuyen la colonización nasofaríngea

* Las respuestas secundarias se producen cuando una persona que ha recibido un antígeno T-dependiente y que, por tanto, ha generado células de memoria, recibe otra dosis del mismo antígeno. Se caracterizan por ser rápidas, preferentemente de IgG (a diferencia de las primarias que son más lentas y de IgM), intensas y con mayor avidez por el antígeno.

mg de două ori pe zi pentru copiii sub cinci ani; 250 mg de două ori pe zi pentru copiii peste cinci ani). Vârsta la care poate fi întreruptă profilaxia este o decizie empirică, deoarece nu au fost efectuate studii pe această temă. Unii autori propun continuarea profilaxiei pe termen nelimitat pe tot parcursul vieții la pacienții cu risc foarte ridicat.

Profilaxia antimicrobiană împotriva infecției pneumococice poate fi utilă în special pentru copiii asplenici care pot să nu răspundă la vaccin, cum ar fi cei sub doi ani sau cei care primesc chimioterapie cu imunosupresie ridicată.

13. Vaccinuri pneumococice conjugate cu polizaharide

Polizaharidele, care se comportă ca antigene independente de celulele T, devin antigene dependente de celulele T atunci când se leagă sau se conjugă cu o proteină *(purtător sau* transportor). Participarea celulelor T la recunoașterea antigenului este crucială, deoarece acestea sunt celule de memorie, care conferă noi proprietăți antigenului. Caracteristicile de diferențiere dintre acest tip de vaccin polizaharidic conjugat și vaccinurile polizaharidice pure sunt prezentate în Tabelul 30-2 **.**

În vaccinurile pneumococice conjugate, polizaharidele capsulare ale diferitelor serotipuri pneumococice sunt legate de proteine pentru a le converti în antigene dependenți de celulele T. În prezent, există sau sunt în curs de dezvoltare vaccinuri heptavalente (7 polizaharide conjugate), decavalente (10 polizaharide conjugate) și 13-valente, care conțin serotipurile care cauzează cel mai frecvent boli invazive la copii (Tabelul 30-3). Vaccinurile conjugate utilizează diverse proteine purtătoare, cum ar fi CRM197, toxoidul difteric (D), toxoidul tetanic (T) și - proteina membranei externe (PD) *a H. influenzae netipabilă* .

13.1 Vaccin pneumococic conjugat heptavalent (Prevenar®) (VCN7V)

Primul vaccin pneumococic conjugat a fost PCV7, aprobat pentru utilizare în Statele Unite în anul 2000. În prezent, este singurul vaccin pneumococic conjugat disponibil. Acesta conține 2 pg din fiecare dintre polizaharidele capsulare ale serotipurilor pneumococice 4, 9V, 14, 19F și 23F și oligozaharida 18C, precum și 4 pg din serotipul 6B. Acestea sunt conjugate cu o variantă netoxică a toxinei difterice, cunoscută sub numele de transportor proteic CRM197 (20 g), și 0,125 mg de fosfat de aluminiu ca adjuvant. Serotipurile incluse în vaccinul PCV7 oferă protecție împotriva a 88% din bacteriemii, 82% din cazurile de meningită și 70% din cazurile de otită medie la copiii sub șase ani din Statele Unite.

Cuadro 30-3. Vacunas antineumocócicas conjugadas

Vacuna (nombre comercial)	*Polisacáridos*	*Carrier proteico*	*Laboratorio*
7 y CRM197 (Prevenar®)	4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F	CRM197	Wyeth
10 PD y TD	1,4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F, 23F	Proteína de membrana de Hib no tipificable (PD) Toxoide diftérico	GSK
13 y CRM197	1,3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F	CRM197	Wyeth

En algunas de estas vacunas decavalentes, todos los polisacáridos se conjugan con una proteína de la membrana externa de *Haemophilus influenzae* no tipificable (PD), en tanto que en otras los polisacáridos de los serotipos menos inmunógenos (6B, 19F, 23F) se conjugan con toxoide diftérico.

13.2 Imunogenitate, eficacitate și eficacitate

13.2.1 Imunogenitate

Aproximativ 90 până la 100% dintre sugari dezvoltă titruri >0,15 g/ml la două, patru și șase luni după administrarea a trei doze de vaccin pneumococic conjugat septavalent (PCV7), iar între 50 și 90% ating titruri >0,1 g/ml, în funcție de serotipul specific. Răspunsul variază în funcție de serotip, fiind mai mic pentru serotipurile 4, 9V și 23F. Administrarea unei doze de rapel demonstrează un răspuns imun secundar la toți copiii, precum și un răspuns imun mucosal care nu se observă în timpul imunizării primare. După această doză de rapel, peste 90% dintre copii au titruri >1 g/ml împotriva majorității serotipurilor. Cu toate acestea, doar 70% dintre copii ating aceste titruri împotriva serotipului 4 și doar 80% împotriva serotipului 19F.

La sugarii prematuri și cu greutate mică la naștere, răspunsul la vaccinul pneumococic conjugat heptavalent este similar cu cel al copiilor născuți la termen, atât în ceea ce privește procentul de seroconversii, cât și media geometrică a titrului de anticorpi.

Aproape 80% dintre copiii infectați cu HIV ating titruri > 1 g/ml, deși răspunsul este mai scăzut decât cel al copiilor sănătoși. În puținele studii efectuate, vaccinul pneumococic conjugat este mai imunogen decât vaccinul pneumococic polizaharidic 23-valent (PPSV23).

Când PCV7 este administrat împreună cu alte vaccinuri de rutină, cum ar fi DTPw (DT și pertussis cu celule întregi), hepatita B și vaccinurile conjugate Hib și meningococ C, nu există o scădere semnificativă a titrurilor de anticorpi împotriva niciunuia dintre antigeni. Cu toate acestea, atunci când este administrat împreună cu DTPa (DT și pertussis acelulară) și vaccinul conjugat Hib, titrurile de anticorpi împotriva Hib, toxoidului difteric, toxinei pertussis și hemaglutininei filamentoase scad cu 30 până la 50% , dar procentul de copii cu titruri peste cele considerate protectoare pentru fiecare boală nu se modifică, astfel încât scăderea nu pare a fi semnificativă clinic. Vaccinul PCV7 nu produce imunosupresie indusă de purtător (o scădere sau abolire a răspunsului imun la antigenele vaccinale atunci când purtătorul depășește o anumită cantitate) atunci când este administrat împreună cu alte vaccinuri conjugate care conțin aceeași proteină CRM197. Administrarea vaccinului PCV23 ca doză de rapel la copiii care au primit cele trei doze primare de PCV7 produce un răspuns de memorie la serotipurile comune ambelor vaccinuri, producând în același timp un răspuns primar la antigenele polizaharidice ale serotipurilor găsite doar în PCV23.

13.2.2 Eficacitate

Eficacitatea vaccinului pneumococic conjugat 7-valent (PCV7) în prevenirea bolilor invazive la copiii vaccinați, chiar și la cei care nu au primit toate dozele pentru serotipurile pneumococice conținute în vaccin, este mai mare de 95% *și* pare să se mențină în timp. La sugarii prematuri și la sugarii cu greutate mică la naștere pentru vârsta gestațională, eficacitatea împotriva bolilor invazive a fost de 100%.

Eficacitatea împotriva bolii pneumococice neinvazive este mult mai mică. În analiza inițială a studiului Kaiser Permanente, care a examinat 37.868 de cazuri (jumătate vaccinate și jumătate într-un grup de control), vaccinul pneumococic conjugat 7-valent (PCV7) a redus pneumonia diagnosticată radiologic cu 23% la copiii sub doi ani, dar nu a demonstrat eficacitate la copiii mai mari.

Eficacitatea vaccinului pneumococic conjugat 7-valent (PCV7) împotriva otitei medii acute (OMA) depinde și de criteriile de diagnostic, dar este mai mare în formele mai severe de otită. Într-un studiu în care diagnosticul etiologic a fost pus prin timpanocenteză, rezultatele au fost următoarele: pentru OMA cauzată de orice serotip pneumococic, eficacitatea a fost de 34%; pentru OMA cauzată de serotipurile incluse în vaccin, a fost de 57 % ; și, în final, pentru orice etiologie a OMA, a fost de 6%. În studiul Kaiser, eficacitatea a fost de 7,8% pentru orice episod de otită și de 24% împotriva tuburilor de timpanostomie. Eficacitatea este mai mare pentru episoadele recurente de otită, reducând riscul a trei vizite într-o lună cu 10%.

13.2.3 Efectul vaccinurilor pneumococice conjugate asupra colonizării nazofaringiene

Mai multe studii au arătat că vaccinurile pneumococice conjugate reduc rata de colonizare nazofaringiană de către serotipurile care conțin vaccinul cu aproximativ 50%. Cu toate acestea, nișa ecologică creată prin dispariția serotipurilor care conțin vaccinul este imediat umplută de alte serotipuri diferite, astfel încât rata finală de colonizare pneumococică nazofaringiană rămâne neschimbată. O constatare importantă este că vaccinarea copiilor reduce semnificativ și rata de colonizare pneumococică nazofaringiană la adulții care locuiesc cu aceștia, ceea ce ar putea, la rândul său, să ducă la o reducere a bolii pneumococice în acest din urmă grup. Vaccinarea copiilor care frecventează creșe este, de asemenea, asociată cu o scădere a colonizării serotipurilor care conțin vaccinul la frații/surorile lor.

Nu este ușor de evaluat importanța reducerii colonizării - nazofaringiene prin vaccinul pneumococic conjugat 7-valent (PCV7), dar, așa cum s-a demonstrat în cazul vaccinurilor conjugate Hib, este foarte probabil ca acesta să fie unul dintre factorii care contribuie la asigurarea imunității de turmă prin vaccin. În plus, deoarece rezistența bacteriană este asociată în mod proeminent - 85% în Spania - cu unele serotipuri din vaccin (6B, 9V, 14, 19F și 23F), este de așteptat un efect benefic al vaccinului în reducerea acestei rezistențe. Există îngrijorarea că, în viitor, ar putea exista o creștere a infecțiilor cauzate de serotipuri pneumococice care nu sunt incluse în vaccin. Pe baza observațiilor anterioare privind Prevenar, s-a confirmat rata de schimbare a serotipurilor, iar problema este mai semnificativă decât se credea anterior.

O publicație recentă a arătat o creștere cu 140% a incidenței bolilor invazive în rândul populațiilor native din Alaska, comparativ cu era anterioară vaccinării, după un declin inițial semnificativ. Această creștere a fost atribuită unei creșteri a serotipurilor de înlocuire (serotipul 19A). Serotipurile 15 și 33 au crescut, de asemenea, în Statele Unite. În otita medie americană (OMA), s-a observat o creștere de până la 33% a cazurilor din cauza serotipurilor care nu au fost incluse în vaccin.

13.2.4 Eficacitate

Vaccinul PCV7 a dus la o scădere semnificativă a bolii pneumococice invazive în populațiile în care a fost implementată vaccinarea universală. Un studiu ulterior realizat de CDC în mai multe zone din diferite state americane, cu o populație de 16 milioane, a demonstrat o scădere a incidenței de la 24,3 cazuri la 100.000 de persoane în 1998 și 1999 (perioada de dinaintea

vaccinării) la 17,3 în 2001 (vaccinul a fost introdus în a doua jumătate a anului 2000). Cea mai mare scădere a avut loc la copiii sub doi ani, cu o reducere de 69% a bolii pneumococice invazive (78% pentru serotipurile incluse în vaccin). Cu toate acestea, o reducere a bolii invazive a fost observată și la persoanele nevaccinate (32% la adulții cu vârsta cuprinsă între 20 și 39 de ani, 8% la cei cu vârsta cuprinsă între 40 și 64 de ani și 18% la cei cu vârsta de 65 de ani și peste), demonstrând că PCV7 generează imunitate colectivă. Aceste modificări au avut loc în ciuda faptului că mulți copii nu au fost complet vaccinați și sunt similare cu cele constatate într-un studiu de urmărire realizat în nordul Californiei de către Grupul Kaiser Permanente. Acest grup a demonstrat că, la 12 luni de la începerea vaccinării cu PCV7, magnitudinea reducerii bolilor invazive determinate de serotipurile vaccinale (87,3%) a fost mai mare decât reducerea așteptată dacă vaccinul ar fi protejat doar copiii vaccinați (56%). Reducerea bolilor invazive la persoanele nevaccinate a fost de 18% (58% în rândul celor cu vârsta cuprinsă între 20 și 39 de ani; 14% la cei cu vârsta de 60 de ani și peste). Scăderea incidenței bolilor invazive cauzate de serotipurile conținute în vaccin nu a fost însoțită de o creștere a cazurilor cauzate de serotipurile neprezentate în vaccin.

13.3 Schema de vaccinare, dozajul și căile de administrare

Vaccinul pneumococic conjugat 7-valent (PCV7) se administrează intramuscular. Poate fi administrat concomitent cu alte vaccinuri din schema de imunizare, dar într-un loc de injectare diferit. Din anul 2000, în Statele Unite, Academia Americană de Pediatrie recomandă vaccinarea tuturor copiilor sub doi ani, urmând o schemă care include o imunizare primară cu trei doze la două, patru și șase luni și o doză de rapel la 12 până la 15 luni. Când imunizarea începe mai târziu, se utilizează mai puține doze (Tabelul 30-4) **.** De asemenea, este recomandat copiilor cu vârsta cuprinsă între 24 și 59 de luni cu afecțiuni medicale preexistente; vaccinarea trebuie luată în considerare pentru copiii care frecventează creșe. La copiii cu vârsta cuprinsă între 24 și 59 de luni cu afecțiuni medicale preexistente, se recomandă două doze de PCV7 separate de un interval de două luni, urmate de o doză de PPSV23 la cel puțin două luni mai târziu (Tabelul 30-5). Copiii care au suferit de meningită sau de o altă infecție invazivă ar trebui vaccinați, în special dacă au afecțiuni preexistente care îi expun unui risc mai mare, deoarece, deși infecțiile secundare sunt rare, acestea sunt posibile.

13.4 Copiii pentru care trebuie luată în considerare vaccinarea cu VCN7V

- Copii cu vârsta cuprinsă între 24 și 59 de luni, prioritate acordând copiilor cu vârsta cuprinsă între 24 și 35 de luni.
- Copii nativi din Alaska sau copii de origine indiană.
- Copii de origine africană.
- Copiii care frecventează creșa.

Tabelul 30-4. Studii clinice privind eficacitatea vaccinurilor pneumococice conjugate

Vârsta la prima doză (luni)	*Serie primară*	*Doze suplimentare*
2 până la 6 luni	3 doze administrate la intervale de două luni*	O doză la 12 până la 15 luni
7 până la 11 luni	2 doze administrate la intervale de două luni*	1 doză la 12 până la 15 luni**
12 până la 23 de luni	2 doze separate la intervale de două luni***	
24 până la 59 de luni Copii sănătoși	1 doză	
Copii cu anemie falciformă, asplenie, infecție cu HIV, boli cronice și imunosupresie****	2 doze separate la intervale de două luni	

La copiii vaccinați înainte de vârsta de un an, intervalul minim dintre doze este de patru săptămâni.
** Doza de rapel trebuie administrată la cel puțin opt săptămâni după finalizarea seriei primare de vaccinare. *** Intervalul minim dintre doze este de opt săptămâni.
Aceste recomandări nu includ copiii cu transplant de celule stem.

Tabelul 30-5. Recomandări din partea Academiei Americane de Pediatrie și a *Comitetului Consultativ pentru Practici de Imunizare* (ACIP) privind utilizarea vaccinului pneumococic conjugat septavalent (PCV7) la sugari și copii

Copiii pentru care se recomandă VCN7V
• Toți copiii <23 de luni • Copii cu vârsta cuprinsă între 24 și 59 de luni cu următoarele afecțiuni: - Anemia falciformă și alte hemoglobinopatii, asplenie congenitală sau dobândită și disfuncție splenică
- Infecția cu HIV
- Stări de imunosupresie
- Imunodeficiențe congenitale: deficiențe ale celulelor B, celulelor T, complementului și tulburări fagocitare, cu excepția bolii granulomatoase cronice
- Insuficiență renală și sindrom nefrotic
- Boli tratate cu terapie imunosupresoare sau radioterapie: boli maligne, leucemii, limfoame, boala Hodgkin, transplanturi de organe solide

• Boli cronice:
- Boli cardiace cronice, în special cardiopatie cianotică congenitală și insuficiență cardiacă
- Boală pulmonară cronică, excluzând astmul, cu excepția cazului în care este tratată cu doze mari de steroizi
- Fistulele spațiului subarahnoidian
- Diabetul zaharat

Organizația Mondială a Sănătății (OMS) recomandă - includerea vaccinului conjugat cu 7 serotipuri în schemele de vaccinare de rutină atunci când: *a)* controlul bolilor invazive este o prioritate de sănătate publică; *b)* acoperirea vaccinală cu serotipuri este adecvată; și *c)* este fezabilă din punct de vedere economic și programatic.

13.5 Efecte adverse

Reacțiile locale după vaccinarea cu PCV7 sunt mai puțin frecvente decât după vaccinarea cu DTPw, dar ceva mai frecvente decât după vaccinarea cu DTPa sau alte vaccinuri incluse în schema de imunizare . Cele mai frecvente sunt reacțiile locale la locul injectării: eritem (16-18%), indurație (10-20%) și durere (18-24%). Printre reacțiile sistemice, febra >38°C este cea mai frecventă, apărând în aproximativ 15% din cazuri după prima doză și 20% după dozele ulterioare, în primele două zile după vaccinare. PCV7 nu a fost asociat cu o creștere a incidenței convulsiilor sau a altor tulburări neurologice. Rapelul vaccinal la sugarii prematuri este similar cu cel de la sugarii născuți la termen, deși roșeața și indurația locală după a treia doză sunt ceva mai frecvente decât la sugarii născuți la termen.

13.6 Precauții și contraindicații

Hipersensibilitate a los principii activi sau al unuia dintre excipiente, sau al toxoide diftérico.

BIBLIOGRAFIE

Academia Americană de Pediatrie. Infecții pneumococice. En: Pickering L, ed. Cartea Roșie: Raportul din 2006 al Comitetului pentru Boli Infecțioase. Ediția a 27-a. Elk Grove Village, IL: Academia Americană de Pediatrie, 2006;567-573.

Black S, Shinefield HR, Fireman B *și alții.* Eficacitatea, siguranța și imunogenitatea vaccinului pneumococic conjugat heptavalent la copii. *Pediatr Infect Dis J,* 2000;19:187-95.

CDC. Vaccinarea pneumococică pentru candidații și beneficiarii de implant cohlear : recomandări actualizate ale Comitetului consultativ privind practicile de imunizare. *MMWR,* 2003;52(31):739-40.

CDC. Prevenirea bolii pneumococice la sugari și copii mici utilizând un vaccin pneumococic conjugat. Recomandări ale Comitetului consultativ pentru practici de imunizare (ACIP). *MMWR,* 2000;49(nr. RR-9):1-35.

CDC. Prevenirea bolii pneumococice. Recomandări ale Comitetului consultativ privind practicile de imunizare (ACIP). *MMWR* , 1997;46(nr. RR-8):1-24.

Grupul de Supraveghere Pneumococică Multicentrică Pediatrică din SUA . - *Streptococcus pneumoniae* serogrupurile 15 și 33: o cauză tot mai mare a infecțiilor pneumococice la copiii din Statele Unite după introducerea vaccinului pneumococic conjugat 7-valent. *Pediatr Infect Dis J,* 2006;4(4):301-5.

Hortal M, Ruvinsky R, Rossi A, *et al.* Impactul *Streptococcus pneumoniae* la copiii din America Latină. grup SIREVA-vigia. *Rev Panam Salud Pública,* 2000;8(3):185-195.

Mandel G, Bennett J, Dolin R. Infecții, principii și practici infecțioase , ed. a 5-a. Argentina, Editorial Médica Panamericano, 2002;2582- 2604.

Peters TR, Poehling KA. Boala pneumococică invazivă: ținta este în mișcare. *JAMA* , 2007;297(16):1825-6.

Robinson KA, Baughman W, Rothrock G. Epidemiologia infecțiilor invazive *cu Strepto coccus pneumoniae* în Statele Unite, 1995-1998. Oportunități de prevenție în era vaccinurilor conjugate. *JAMA,* 2001;285:1729-35.

Salleras Sanmartí L. Vacunaciones preventivas. Barcelona: Masson, 1998;259-86.

Tregnaghi M, Ceballos A, Ruttimann R, *și alții.* Supraveghere epidemiologică activă a pneumoniei și a bolii pneumococice invazive la sugarii ambulatori și spitalizați în Córdoba, Argentina. *Pediatr Infect Dis J,* 2006;25:370-72.

Tregnaghi M. Manualul de vaccinuri din America Latină, ediția 2005. Argentina: Donnelley Moore. Paginile 257-78.

Whitney CG. Potențialul vaccinurilor pneumococice conjugate pentru copii . *Pediatr Infect Dis J,* 2002;21:961-70.

CAPÍTULO 31

Pneumonia cauzată de *Haemophilus influenzae*

Dr. José Fernando Huerta Romano / Dr. Luis Javier Gavidia López

Conținut

- 1. Introducere
- 2. *Haemophilus* în gripă
- 3. Identificare și clasificare
- 4. Infecții prin serotipuri non-B
- 5. Patogeneză și imunitate
- 6. Infecție pulmonară
- 7. Fiziopatologie
- 8. Diagnostic
- 9. Tratament
- 9. Sensibilitate la antimicrobiene
- 10. Prevenirea
- Literatură

1. INTRODUCERE

Infecțiile respiratorii rămân o problemă globală de sănătate publică, iar infecțiile respiratorii acute (IRA) reprezintă o cauză principală de morbiditate și mortalitate atât la adulți, cât și la copii. Potrivit Organizației Mondiale a Sănătății (OMS), până în anul 2000 au avut loc aproape patru milioane de decese cauzate de infecții ale tractului respirator inferior (ITRI).

În America Latină, pneumonia provoacă anual peste 100.000 de decese ale copiilor sub un an la nivel mondial (300 de decese pe zi), 99% dintre acestea în țările în curs de dezvoltare. Alți 40.000 de copii sub cinci ani mor anual din cauza pneumoniei (100 de decese pe zi din această cauză la nivel mondial).

În timp ce pneumonia reprezintă 1 până la 3% din decesele copiilor sub cinci ani în țările dezvoltate, aceasta provoacă 10 până la 25% din decesele din țările în curs de dezvoltare, ceea ce înseamnă că peste 10 milioane de copii sub cinci ani mor în fiecare an în aceste țări. În Mexic, conform rapoartelor Institutului Național de Statistică, Geografie și Informatică (INEGI), infecțiile respiratorii au fost a treia cauză de deces la preșcolari și a șasea cauză de deces la copiii de vârstă școlară până în 2002. În termeni generali, *H. influenzae* provoacă două tipuri principale de boli: boli invazive (meningită, sepsis, epiglotită, celulită, pneumonie, artrită și altele), aproape întotdeauna acute și severe, cauzate de tulpini cu o capsulă polizaharidă de tip bu și alte tipuri capsulare, cum ar fi *a* , *e* și *f;* și boli neinvazive, care afectează în principal tractul respirator (otită, sinuzită, conjunctivită și infecții bronșice) și alte mucoase, cauzate de tulpini cărora le lipsește o capsulă polizaharidă. Cu toate acestea, există numeroase excepții, deoarece tulpinile necapsulate provoacă adesea infecții invazive la pacienții cu sistem imunitar slăbit.

2. *HAEMOPHILUS INFLUENZAE*

Aceștia sunt bacili pleomorfi sau cocobacili gram-negativi cu diametrul de 0,3 până la 0,5 pm și lungimea de 0,5 până la 3,0 pm (Fig. 31-1, *ad;* vezi insertul color), nemotili, anaerobi facultativi , citocrom oxidază și catalază pozitivi, capabili să reducă nitrații la nitriți, cu o temperatură optimă de creștere de 35 până la 37 °C; chemoorganotrofe, fermentând carbohidrații din glucoză.

Pfeiffer a descris pentru prima dată această bacterie în 1889; o vreme s-a crezut că este cauza gripei și inițial a fost numită *bacilul gripal;* cu toate acestea , studiile ulterioare au dovedit că acest concept este fals, iar organismul a fost plasat în genul *Haemophilus,* al cărui nume a fost ales pentru a reflecta asocierea istorică cu gripa; în anii 1930, Pittman a identificat șase serogrupuri pe baza compoziției capsulei polizaharidice; în 1988 au fost administrate primele vaccinuri conjugate, eficiente în prevenirea infecției cu *H. influenzae serogrupul b* ; de atunci, majoritatea țărilor occidentale...

 Clinicile stomatologice l-au inclus în programele naționale de vaccinare , rezultând o reducere drastică a numărului de infecții. În 1995, secvența de nucleotide a întregului genom al tulpinii Rd a fost publicată și este disponibilă pe site-ul http://www.tigr.org .

3. IDENTIFICARE ȘI CLASIFICARE

Genul *Haemophilus* necesită, în general, hemina (factorul X), nicotinamid adenin dinucleotida (NAD sau factorul V) sau ambele ca factori de creștere. Pot fi necesari și alți factori, așa că se utilizează medii îmbogățite pentru cultivarea lor, fiind clasificate drept bacterii fastidioase.

Structura peretelui celular al *bacteriei Haemophilus* conține un lipopolisaharid cu activitate endotoxinică, iar membrana externă prezintă proteine specifice tulpinii și speciilor. Suprafața acestor bacterii este acoperită de o capsulă de polizaharidă și au fost identificate șase serotipuri antigenice (*de la a* la *f*). Înainte de introducerea vaccinului Hib, serotipul *b* era responsabil pentru peste 95% din infecțiile invazive cu Haemophilus . Aproape toate bolile cauzate de acest serotip au dispărut de la introducerea vaccinului. În prezent , serotipurile *c* și *f* , precum și serotipurile necapsulate, cauzează majoritatea *infecțiilor cu H. influenzae.*

Pe lângă diferențierea serologică, specia este subîmpărțită în opt biotipuri (I până la VIII) în funcție de următoarele trei reacții biochimice: producția de indol, activitatea ureazei și activitatea ornitinei. Separarea acestor biotipuri este utilă în scopuri epidemiologice. În cele din urmă, *H. influenzae* a fost subîmpărțită în biogrupuri relevante clinic, dintre care biogrupul *aegyptius* este unul dintre cele mai importante .

H. parainfluenzae face parte din flora normală a orofaringelui și a fost asociată cu otită, conjunctivită, abces dentar, pneumonie, empiem, sepsis, endocardită, artrită, osteomielită, infecții hepatobiliare, meningită, abces cerebral și infecții urinare și genitale.

4. INFECȚII CU SEROTIP NON-B

Specificitatea serogrupului vaccinului Hib și protecția sa împotriva purtătorilor asimptomatici au dus la posibilitatea ca Hib să fie înlocuit de alte serogrupuri. În teorie, alte serogrupuri sau chiar tulpini cărora le lipsește o capsulă polizaharidă, ar putea înlocui nișa Hib, mai întâi la purtătorii asimptomatici vaccinați, urmată de o creștere a infecțiilor cauzate de tulpini *non-b* . Acest lucru nu este bine demonstrat, deoarece înlocuirea cu alte serogrupuri nu a fost observată după utilizarea pe scară largă a vaccinului conjugat, ceea ce poate fi legat de frecvența scăzută a purtătorilor de Hib în copii în era prevaccinală, în general sub 5%.

Cele mai comune metode de identificare prezumtivă a *Haemophilus* se bazează pe determinarea dependenței factorilor X și V prin utilizarea unor discuri impregnate cu aceste substanțe; cu toate acestea, au fost demonstrate erori de identificare datorită posibilității de a transporta acești factori din mediul de creștere inițial, care îi poate conține în abundență.

5. PATOGENEZĂ ȘI IMUNITATE

Speciile aparținând genului *Haemophilus* , în special *H. parainfluenzae* și tulpinile necapsulate de H. *influenzae* , colonizează eficient tractul respirator superior la toți indivizii în primele luni de viață; nazofaringele este singurul rezervor, iar bacteria se răspândește din acest loc la noi indivizi susceptibili.

Această bacterie se transmite în general pe cale aeriană, prin picături sau prin contact direct cu secrețiile tractului respirator. Colonizarea cu o anumită tulpină poate persista timp de săptămâni până la luni, iar mulți indivizi rămân asimptomatici în această perioadă. În acest sens, este important de luat în considerare faptul că tractul respirator este sistemul cel mai frecvent implicat în tulburările de imunodeficiență, așadar imunodeficiența trebuie luată în considerare la copiii cu infecții respiratorii neobișnuit de severe sau recurente care nu răspund la tratamentele convenționale. Categoriile de imunodeficiență și agenții patogeni înrudiți pot include, în special pentru această specie: *a*) deficit de anticorpi (celule B), deficit de subclase IgA și IgG și imunodeficiență variabilă comună; *b*) imunitate celulară defectuoasă (deficiență de celule T) și imunodeficiență combinată severă, inclusiv sindromul hiper-IgM, sindromul Wiskott-Aldrich și altele (Fig. 31-2, *ab;* și Fig. 31-3, *ac* în insertul colorat). *c*) Deficiențe de complement, inclusiv deficit de C3 sau C5, precum și deficit de proteine care leagă manoza. Se pare că este ușor de corelat tulburarea imunologică cu susceptibilitatea la anumite microorganisme, ceea ce ar facilita atât identificarea agentului patogen, cât și tratamentul adecvat; prin urmare, este necesar un indice ridicat de suspiciune bazat pe cunoștințe.

Infecția virală la nivelul tractului respirator superior poate avea un impact semnificativ asupra florei bacteriene normale a nazofaringelui. Infecțiile cauzate de virusul sincițial respirator (VSR), virusurile gripale A și B și adenovirus au fost descrise ca prezentând un risc de suprainfecție din cauza colonizării crescute a nazofaringelui de către *Streptococcus pneumoniae* și *Haemophilus influenzae.* Infecția virală afectează epiteliul ciliat, iar restaurarea mucoasei poate fi întârziată până la patru săptămâni după infecție, predispunând la colonizarea, invazia și translocația bacteriană.

Există dovezi că virusurile induc eliberarea de mediatori inflamatori din celulele țintă din nazofaringe. Producția de citokine proinflamatorii, histamină, bradikinină, leucotriene și complement C4 este crescută de celulele epiteliale umane infectate, cu inflamație locală și leziuni tisulare secundare care predispun la colonizarea bacteriană (Fig. 31-4, *ab* ; vezi inserția color). Se poate stabili că două mecanisme patogene sunt implicate în fenomenul suprainfecției bacteriene: afectarea fizică locală a epiteliului tractului respirator și interacțiunile bacteriocelulare prin molecule exprimate pe celula gazdă și modificările induse de virus în membrana celulei gazdă. Virusurile respiratorii au, de asemenea, un efect imunosupresor asupra funcției leucocitelor polimorfonucleare (PMN). În plus, au fost demonstrate modificări ale răspunsului imun mediat celular în timpul infecțiilor cu VSR și rinovirus.

Fig. 31-2. Si bien el diagnóstico por imagen en tomografía de tórax *(a)* permite establecer con certeza el compromiso parenquimatoso en neumonía de pacientes con inmunodeficiencia, no se debe soslayar la importancia de la radiografía de tórax en la que se aprecian las imágenes de consolidación *(b),* o bien las imágenes que confirman los síndromes pleuropulmonares característicos de esta infección. En este caso la etiología fue polimicrobiana, en la que el agente predominante fue *H. influenzae* tipo III.

Speciile *de Haemophilus* se pot răspândi local și pot provoca boli la nivelul urechilor, sinusurilor și tractului respirator inferior; cu toate acestea, boala diseminată este relativ rară.

Colonizarea este un eveniment crucial în menținerea și răspândirea bacteriilor, precum și *o* condiție prealabilă pentru infecția locală și invazivă. Interacțiunea principală dintre *Haemophilus* și oameni este legarea bacteriei de mucină, observată în culturile de organe umane.

O varietate de factori bacterieni par să influențeze procesul de colonizare a tractului respirator. De exemplu, componenta lipidică A a lipopolisacharidei (numită și lipooligozaharidă), fragmentele de peptidoglican și o glicerofosfodiesterază asociată la suprafață numită proteină D provoacă ciliostazie și interferează cu clearance-ul mucociliar. Acest lucru compromite mecanismele de clearance mucociliar, probabil prin promovarea legării la mucus și celulele epiteliale pentru a facilita replicarea și contactul cu zonele de epiteliu deteriorat. Această deteriorare poate promova etapele ulterioare ale colonizării și asocierii bacteriilor cu zonele de epiteliu respirator deteriorat. Legarea bacterio-epitelială este mediată de proteinele membranei externe bacteriene cu greutate moleculară mare, numite P2 și P5, și de oligozaharidele de mucină care conțin acid sialic. Aceasta poate fi tranzitorie în timpul colonizării, deoarece stratul mucociliar prezintă o rată ridicată de reînnoire, cu materiale străine eliminate eficient din tractul respirator superior.

Bacteria produce componente ale peretelui său celular (inclusiv peptidoglican), care afectează funcția ciliară și celulele epiteliale. Interacțiunea inițială dintre *Haemophilus* și celulele umane pare a fi mediată de pili, dar prezența capsulei bacteriene o inhibă.

Multe tulpini izolate din nazofaringe s-au dovedit a fi nepiliate, ceea ce implică proteinele de suprafață precum HMW1, HMW2 și Hap în virulență.

Ca și alți agenți patogeni, *H. influenzae* produce o protează

IgA1, care acționează asupra IgA1 umană și probabil facilitează evitarea răspunsului imun local. Variația antigenică bacteriană în celulele gazdă, penetrarea între acestea (parazitoză) și formarea de microcolonii pot, de asemenea, să promoveze evitarea imunității locale.

6. INFECȚIE PULMONARĂ

Se consideră ca atare afectarea parenchimului pulmonar de către un agent infecțios, cu diverse manifestări clinice și radiologice rezultând zone de consolidare pneumonică.

Definițiile pneumoniei variază foarte mult; unele se referă doar la prezența infiltratelor pe radiografia toracică, în timp ce altele iau în considerare doar semnele și simptomele respiratorii. OMS o definește pe baza constatărilor clinice obținute prin inspecție vizuală și prin cronometrarea frecvenței respiratorii (FR). Deoarece pneumonia și bronșiolita se pot suprapune la nou-născuți și sugari, mulți autori folosesc termenul de infecție acută a căilor respiratorii inferioare. Unele studii indică frecvența ridicată a bolii invazive cauzate atât de *Streptococcus pneumoniae* , cât și *de Haemophilus influenzae, în special în țările în curs de dezvoltare. În America Latină,* au fost raportate rate de infecție cu *S. pneumoniae* de până la 30% și *H. influenzae de până la 18%* . Acest capitol se concentrează exclusiv pe *H. influenzae.*

7. FIZIOPATOLOGIE

Așa cum s-a menționat anterior, mecanismele de afectare în pneumonie depind de interacțiunea dintre factorii de virulență ai microorganismului și mecanismele de apărare ale gazdei. Primul pas în patogeneză este colonizarea mucoasei, cu un răspuns local de apărare susținut de imunitatea umorală și celulară, care ajută la eliminarea bacteriilor care ajung în căile respiratorii terminale. Macrofagele alveolare intervin prin fagocitizare și inducerea producției de citokine proinflamatorii și substanțe chemotactice, ceea ce duce la o creștere locală a monocitelor și neutrofilelor. Imunoglobulinele (Ig) circulante și complementul contribuie, de asemenea, la acest răspuns. Alveolele se umplu cu lichid care conține bacterii, leucocite și macrofage, rezultând rezoluția lentă a pneumoniei și normalizarea anatomiei și fiziologiei pulmonare, cu excepția cazurilor de complicații precum abcesele pulmonare.

8. DIAGNOSTIC

Din punct de vedere clinic, diagnosticul de pneumonie *cu H. influenzae* este imposibil de distins de alte etiologii. De la primele ghiduri OMS pentru pneumonia dobândită în comunitate (PCC), au fost luați în considerare cinci parametri clinici : I) frecvență respiratorie mai mare de 50 de respirații pe minut la copiii sub un an și mai mare de 40 la copiii mai mari; II) retracții toracice; III) cianoză; IV) dificultăți de hrănire; și V) absența respirației șuierătoare. Aceste ghiduri, destinate țărilor cu mortalitate ridicată din cauza pneumoniei bacteriene, statut socioeconomic scăzut și acces limitat la servicii medicale și medicamente, pot fi completate cu examinări radiologice pentru a determina extinderea, caracteristicile și complicațiile. Prezența febrei, frisoanelor, durerilor în piept și a tusei productive sugerează o etiologie bacteriană.

O altă modalitate de a grupa semnele și simptomele este următoarea :

1. *Manifestări nespecifice.* Febră, frisoane, cefalee , stare generală de rău, simptome gastrointestinale, iritabilitate și neliniște.
2. *Manifestări ale VRB.* Tahipnee, dispnee, respirație superficială, mormăieli, tuse, expectorație, durere în piept, dilatarea nasului și retracții intercostale.
3. *Semne de pneumonie.* Acestea pot fi absente și nespecifice , în special la sugari; atunci când sunt prezente complicații precum revărsatul pleural, poate exista matitate la percuție și scăderea sunetelor respiratorii. La copiii mai mari, poate exista sindrom de consolidare pulmonară cu scăderea mișcărilor respiratorii, creșterea fremitusului vocal, matitate la percuție, scăderea sunetelor respiratorii, crepitături și, ocazional, sunete respiratorii bronșice.
4. *Semne de iritație pleurală.* În cazul revărsatului pleural există o motilitate scăzută a hemitoracelui afectat, senzație de matitate sau sunete înăbușite, fremitus vocal scăzut, transmitere vocală scăzută și sunete respiratorii scăzute, durere toracică cu mișcări toracice limitate și durere referită care poate fi confundată cu abdomenul acut și meningism.
5. *Semne de infecție extrapulmonară.* Adesea legate de capacitatea agentului de a se răspândi și manifesta în alte organe.

Radiologic nu există imagini patognomonice ale agenților specifici, așa că laboratorul devine un bun ajutor; hemoleucograma completă cu un diferențial bine interpretat, proteina C reactivă (CRP), viteza de sedimentare a eritrocitelor și alți reactanți de fază acută permit deducerea etiologiei bacteriene în funcție de comportamentul lor.

O propunere interesantă în cadrul diagnosticului stabilește patru criterii, și anume:

A. *Tablou clinic.* Febra, tahipneea și tusea nu sunt definitive, deși crepitațiile sunt importante. În general, pneumonia Hib este mai insidioasă decât cea cauzată de *Staphylococcus aureus* sau *Streptococcus pneumoniae.* Aproape un sfert dintre pacienți prezintă epiglotită sau meningită concomitentă. O complicație majoră este răspândirea contiguă la nivelul pericardului, cu pericardită purulentă ulterioară, manifestată prin dispnee severă, tahicardie și insuficiență cardiacă.

B. *Radiografia toracică.* Ajută la identificarea, dar nu determină originea pneumoniei; consolidarea sugerează o etiologie bacteriană. De obicei, pacienții cu pneumonie Hib prezintă infiltrate pulmonare cu tendință de consolidare; în 50% din cazuri, dovezile afectării pleurale pot fi demonstrate radiologic (Fig. 31-2), iar dintre acestea, 90% au lichid pleural recuperabil prin toracocenteză.

C. *Date epidemiologice.* Acestea sunt legate de prevalența sezonieră mai mare a unor agenți, vârstă, sex, rasă și istoricul imunizărilor.

D. *Teste de laborator.* Deși culturile nazofaringiene pot fi de puțină utilitate din cauza relației slabe cu flora sputei, acestea constituie o alternativă în țările în curs de dezvoltare; la copiii aflați în stare critică, bronhoscopia permite lavajul bronhoalveolar cu probe pentru colorare, cultură și alte teste, pe lângă vizualizarea directă a căilor respiratorii.

Trebuie menționat că *Haemophilus* este foarte sensibil la uscăciune și temperaturi scăzute, așa că nu trebuie refrigerat .

Colorația Gram permite observarea bacililor și cocobacililor gram-negativi extrem de pleomorfi.

Pentru cultivare, probele sunt inoculate pe agar ciocolată și incubate la 37 ° C timp de 18 până la 24 de ore în 5% CO2 . Bacteriile formează colonii netede, convexe, cu margini regulate, o ușoară colorație verzuie și un miros caracteristic. Necesitatea factorilor X și V este o caracteristică importantă care ajută la identificarea speciilor. Se pot utiliza și alte teste biochimice (Tabelul 31-1).

Determinarea biotipului se bazează pe teste biochimice : indol, uree și ornitină. În general, tulpinile necapsulate sunt eterogene, spre deosebire de tulpinile Hib, care corespund biotipului I în 90% din cazuri.

Detectarea antigenului. Antigenul capsular Hib poate fi determinat prin tehnici de coaglutinare rapidă sau aglutinare cu latex; cu toate acestea, aceste tehnici nu înlocuiesc cultura.

Sensibilitate antimicrobiană. Deoarece sensibilitatea antimicrobiană este variabilă, o antibiogramă trebuie efectuată prin metoda difuziei în agar (Fig. 31-5; vezi insertul color).

9. TRATAMENT

În teorie, alegerea tratamentului este ușoară, dar, deoarece adesea nu este posibil să se determine agentul cauzal, se recomandă începerea tratamentului cu un antibiotic care acoperă cei mai comuni agenți. În Mexic, Standardul Oficial Mexican pentru tratamentul antibiotic al pneumoniei, publicat în 2001, include aceste opțiuni de gestionare. În mod specific pentru *Haemophilus influenzae* , sunt disponibile opțiunile descrise în Tabelul 31-2.

9.1 Sensibilitate antimicrobiană

Atât *H. influenzae,* cât și *H. parainfluenzae* pot prezenta rezistență la ampicilină singură sau în combinație cu rezistență multiplă la alte medicamente, cum ar fi cotrimoxazol, cloramfenicol, tetracicline și aminoglicozide. Cel mai frecvent mecanism al rezistenței la ampicilină este producerea de

I Cuadro 31-1. Características bioquímicas de especies de *Haemophilus* de importancia clínica'

	Req. de factores			Fermentación de			
Especie	X	V	Hemólisis	Gluc	Sac	Lact	Catalasa
H. influenzae	+	+	-	+	-	-	+
H. haemolyticus	+	+	+	+	-	-	+
H. ducreyi	+	-	-	-	-	-	-
H. parainfluenzae	-	+	-	+	+	-	V
H. parahaemolyticus	-	+	+	+	+	-	V
H. segnis	-	+	-	+d	+d	-	V
H. paraphrophilus	-	+	-	+	+	+	-
H. aphrophilus	-	-	-	+	+	+	-

Req = requerimientos; gluc = glucosa; sac = sacarosa; lact = lactosa; V = variable; d = débil.

O β-lactamază TEM-1 mediată de plasmidă și, mai rar, o β-lactamază ROB-1, ambele inhibate de acidul clavulanic, păstrând astfel sensibilitatea la combinația amoxicilină-clavulanat și la cefalosporinele de a treia generație. Un alt mecanism, care apare în mai puțin de 5% din toate studiile seriale, este pierderea afinității proteinelor care leagă penicilina (PBP), caz în care se observă pierderea sensibilității la amoxicilină-clavulanat și cefalosporine.

Ocazional, au fost descrise unele tulpini cu sensibilitate redusă la amoxicilină-clavulanat, deși semnificația acestui fapt rămâne incertă. Nu au fost descrise beta-lactamaze cu spectru extins. Există cazuri rare de rezistență la rifampicină și fluorochinolone.

Utilizarea anterioară a antibioticelor a fost corelată mai puternic cu nivelul de rezistență antimicrobiană la tulpinile izolate din tractul respirator superior al copiilor sănătoși decât cu - procentul de colonizare în sine; cu toate acestea, relația este foarte strânsă, deoarece agenții antimicrobieni elimină tulpinile sensibile, favorizând colonizarea selectivă de către tulpini rezistente, care înlocuiesc microbiota nazofaringiană normală. Acest lucru ar putea sta la baza ipotezei privind posibila creștere a infecțiilor cauzate de tulpinile rezistente *de H. influenzae* , datorită presiunii de selecție exercitate de aceste tulpini la purtători.

Cuadro 31-2. Antibióticos recomendados en el manejo de neumonía por especies de *Haemophilus*

Antibiótico	*Dosis*

10. PREVENȚIE

Vaccinare

Prima generație de vaccinuri Hib, fabricate din material capsular purificat de tip b, poliribozilribitol fosfat (PRP), a demonstrat o eficacitate redusă la copiii cu vârsta sub 24 de luni și o eficacitate variabilă la copiii de 24 de luni și peste. A doua generație de vaccinuri, în care PRP sau un derivat este conjugat cu o proteină imunogenă, a înlocuit vaccinurile anterioare cu o eficacitate mai mare. În prezent, sunt autorizate mai multe vaccinuri conjugate; toate diferă într-o oarecare măsură în funcție de dimensiunea polizaharidei, legătura chimică dintre polizaharidă și purtător sau tipul de proteină purtătoare și, prin urmare, pot diferi în ceea ce privește caracteristicile lor imunologice (Tabelul 31-3).

Seria primară recomandată constă în trei doze administrate la vârsta de două, patru și șase luni sau două doze administrate la vârsta de două și patru luni.

O doză suplimentară de vaccin este recomandată la vârsta de 12 sau 15 luni, ca doză de rapel pentru seria de vaccinare primară. În Mexic, vaccinul pentavalent a fost introdus recent în programul de vaccinare, iar rezultatele sale privind siguranța și eficacitatea vor fi analizate de-a lungul anilor.

În ceea ce privește serotipurile și tulpinile *de Haemophilus netipabile, este regretabil că* nu există măsuri de prevenție legate de imunizare, așadar principala recomandare ar fi legată de reglementarea utilizării antimicrobienelor și de gestionarea contacților.

Cuadro 31-3. Vacunas conjugadas para *Haemophilus influenzae* tipo b autorizadas para uso en Estados Unidos

Laboratorio	*Abreviatura*	*Nombre comercial*	*Acarreador*
Aventis Pasteur	PRP-T DTaP/PRP-T	ActHIB TriHIBit	Toxoide tetánico Toxoide tetánico
Merck & Co Inc.	PRP-OMP PRP-OMP/Hep B	PedvaxHIB Combax	Proteína de membrana externa de *Neisseria* OMP
Wyeth-Lederle	HbOC	HibTITER	CRM (mutante no tóxico de toxina diftérica)

LITERATURĂ

Álvarez AM. Pneumonia dobândită în comunitate la copii: aplicabilitatea ghidurilor clinice. *Rev Chil Infect,* 2003;20(supliment 1):S59-S62.

Academia Americană de Pediatrie. Infecții *cu Haemophilus influenzae* . În: Pickering LK, *et al.* Raportul Comitetului pentru Boli Infecțioase, ediția a 27-a. Elk Grove Village IL, 2006; 310-18.

Black RE, Morris SS, Bryce J. Unde și de ce mor 10 milioane de copii în fiecare an? *Lancet,* 2003;361:2226-34.

Campos MJ, García BA. Revenirea infecției *cu Haemophilus influenzae* de tip B? *An Pediatr* (Barc), 2003;59(5):425-8.

Ghiduri pentru tratamentul cu antibiotice pentru pneumonie. Standardul Oficial Mexican (NOM)-031-SSA2-1999. Monitorul Oficial al Federației, secțiunea 1. Mexic: 9 iulie 2001.

Hernández DL, Pallares TV, Flores NG, Lavalle VA. Pneumonie dobândită în comunitate . Agenți cauzali, indicatori clinici și utilizarea antibioticelor la copii. *Rev Mex Pediatr,* 2004;71:191-8.

Hortal M, Ruvinsky R, Rossi A. Impactul *Streptococcus pneumoniae* asupra pneumoniei la copiii din America Latină. *Rev Panam Salud Pública,* 2000;8(3):185-95.

Huerta RJ, Amaro HL, Olalde CR, Gómez GL, González AE. Infecții pulmonare . PAC Pediatrie V (Cartea 2). 1-a ed. Mexic: Intersistemas, 2007;77-86.

Korppi M, Krogger L. Comparație între constatările radiologice și etiologia microbiană a pneumoniei infantile. *Acta Pediatr,* 1993;82(4):360-3.

Marchisio P, Claut L, Rognoni A, Espósito S, Passali D, Bellussi L, *et al.* Diferențe în flora bacteriană nazofaringiană la copiii cu otită medie acută recurentă nonseveră și otită medie cronică cu efuziune: implicații pentru tratament. *Pediatr Infect Dis J,* 2003;22:262.

Martinez CG. Neumonia bacteriana. En: Hernández AE, Furuya MM. În stopurile respiratorii pediatrice. México: El Manual Moderno, 2002;255-266.

McIntosh K. Neumonía aquirida de la Comunidad en niños. *N Engl J Med,* 2002;346:429-37.

Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. *Haemophilus și* bacteris relaționează das. En: Microbiología Médica, 5a ed. Elsevier Mosby, 2006;367-76.

Nascimento-Carvallo C. Etiologia pneumoniei dobândite în comunitate la copii și implicațiile acesteia pentru vaccinare. *Braz J Infect Dis,* 2001;5(2):87-97.

Nelson JD. Pneumonia dobândită în comunitate la copii: ghiduri de tratament. *Concise Rev Pediatr Infect Dis J,* 2000;19:251-3.

Peltola H. Boala *Haemophilus influenzae* de tip B la nivel mondial la începutul secolului XXI: analiza globală a poverii bolii la 25 de ani de la utilizarea vaccinului polizaharidic și la un deceniu de la apariția conjugatelor. *Clin Microbiol Rev,* 2000;13:302-317.

Ryan KJ. *Haemophilus și Bordetella.* En: Sherris, Microbiología Médica. O introducere a bolilor infecțioase. 4a ed. McGraw-Hill Interamericana 2005;429-36.

Sorensen RU, Moore C. Sindroame cu deficit de anticorpi. *Pediatr Clin North Am* , 2000;47:1225-52.

Subauste MC, Jacoby DB, Richards SM, Proud D. Infecția unei linii celulare epiteliale respiratorii umane cu rinovirus. *Pediatr Infect Dis J,* 2000;19:17-23.

Tang CM, Hood DW, Moxon ER. Patogeneza infecțiilor *cu Haemophilus influenzae* . En: Groisman EA. Principiile patogenezei bacteriene. *Academic Press,* 2001;675-716.

van Schilfgaarde M, van Ulsen P, van Der Steeg W, *et al. Clonarea genelor de Haemophilus influenzae* netipabile implicate în penetrarea între celulele epiteliale lunare umane. *Infect Immun,* 2000;68:4616.

Virkki R, Juven T, Rikalainen H, Evedstrom E, Mertsola J, Ruuskanen O. Diferențierea pneumoniei bacteriene și virale la copii. *Thorax,* 2002;57:438-41.

Organizația Mondială a Sănătății. Raportul Mondial privind Sănătatea 2001. Geneva: OMS, 2001.

CAPÍTULO 32

Pneumonia stafilococică

Dr. Eduardo Suárez Castañeda

Conținut

- 1. Istoric
- 2. Definiție
- 3. Sinonimie
- 4. Epidemiologie
  - 4.1 Distribuție lume
- 5. Etiologie
  - 5.1 Caracteristici microbiologice
- 6. Identificare de *Stafilococ*
  - 6.1 Structură
  - 6.2 Fagotipuri
- 7. Patogeneză
  - 7.1 Pneumonie
- 8. Fiziopatologie
- 9. Tablou clinic
- 10. Complicații
- 11. Diagnostic
  - 11.1 Clinic
  - 11.2 Laborator
  - 11.3 Cabinet
- 12. Diagnostic diferenţial
  - 12.1 Scurgeri pleural
- 13. Tratament
  - 13.1 Antibiotice acțiuni preferențiale
- 14. Prognoză
- 15. Prevenirea și vaccinare
- 16. Caz clinic
- 17. Videotoracoscopie
  - 17.1 Diagnostic
  - 17.2 Tratament
  - 17.3 Evoluție
- 18. Concluzii
- Literatură

1. ISTORIE

Infecțiile respiratorii rămân o cauză majoră de boală și deces, în principal în zonele urbane, unde supraaglomerarea și poluarea mediului sunt factori care facilitează colonizarea sistemului respirator, cu o scădere a răspunsului imun nespecific al acestuia, inclusiv: motilitatea ciliară și creșterea producției de secreții locale.

2. DEFINIŢIE

Pneumonia stafilococică este o boală infecțioasă acută a parenchimului pulmonar, caracterizată prin leziuni necrozante. Aceste infecții pot fi dobândite în comunitate sau de la pacienți spitalizați.

3. SINONIMIE

Staphylococcus aureus, stafilococi coagulazo-pozitivi.

4. EPIDEMIOLOGIE

4.1 Distribuție la nivel mondial

Stafilococii provoacă infecții sporadice și epidemii care variază de la focare intrafamiliale la epidemii.

care afectează serviciile spitalicești, în special în domeniul neonatal.

Acestea colonizează până la 50% din populația generală. Zonele corpului în care se găsesc cel mai des sunt: regiunea anterioară a căilor nazale, faringele, axilele, perineul, vaginul și rectul. Sunt frecvente la copii, în special în perioadele caniculare. Cea mai frecventă cauză de transmitere este prin contactul cu leziuni supurative.

Stafilococul se transmite de obicei prin contact direct cu persoane colonizate de această bacterie . Această colonizare se observă în special la nivelul pasajelor nazale, pielii și cavității bucale sau în prezența leziunilor dermatologice stafilococice caracterizate prin producerea de material purulent, cum ar fi abcese, pustule, paronihii etc.

Stafilococii pot fi clasificați în funcție de zona în care a fost contractată infecția; astfel, există stafilococi dobândiți în comunitate și stafilococi dobândiți în spital, cei contractați în spital fiind mai rezistenți la antibiotice decât cei dobândiți în comunitate.

Stafilococii coagulazo-negativi sunt o cauză frecventă de boală în mediul spitalicesc, în special la pacienții cu sistem imunitar compromis, cum ar fi nou-născuții, în special sugarii prematuri cu o greutate mai mică de 500 de grame; copiii cu leucemie, limfoame sau tumori; și cei care urmează terapie imunosupresoare. Stafilococii coagulazo-negativi pot fi găsiți și colonizând catetere, sonde și valve de șunt.

5. ETIOLOGIE

Clasificare: nuci de cocos

A. Gram-pozitive
   1. *Staphylococcus aureus* sau coagulază-pozitiv
      a. Dobândit în comunitate.
      b. Dobândit în spital.
   2. *Stafilococul epidermidis*
      a. Dobândit în comunitate.
      b. Dobândit în spital.
   3. *Stafilococul saprofit* .

B. Gram-negativ

Caracteristici microbiologice

- Coci nemotili, aerobi sau facultativ anaerobi.
- Bacterii Gram-pozitive cu un diametru de 0,7 până la 1,2 pm.
- Adesea cresc în grupuri.

5.1

- Sunt rezistente la concentrații mari de sare.
- Acestea rezistă la uscare și pot supraviețui în praf și sol ani de zile.
- Sunt tolerante la temperaturi de 50 ˚C.
- Pe agar cu sânge, acestea formează colonii opace, convexe, strălucitoare, rotunjite, cu diametrul de 1 până la 2 mm. Pe acest mediu, zona clară de hemoliză care înconjoară colonia poate fi recunoscută la aproape toate tulpinile coagulazo-pozitive și la unele tulpini coagulazo-negative.
- Tulpinile care prezintă un pigment auriu sau galben sunt în general coagulazo-pozitive și sunt cunoscute sub numele de *Staphylococcus aureus* , în timp ce cele cu patogenitate mai mică sunt adesea alb-cenușii și sunt cunoscute sub numele de *Staphylococcus epidermidis* sau *Staphylococcus albus* .

6. IDENTIFICAREA *STAFILOCOCULUI*

6.1 Structura

a. Peretele celular este alcătuit dintr-un strat interior și un strat exterior dens, opus membranei plasmatice.

b. Nucleul este identificat ca o zonă cu densitate redusă care conține filamente care nu au o membrană nucleară bine definită.

c. Citoplasma este dens populată cu ribozomi.

d. Microorganismele nu au, în general, capsule.

e. Au fost identificate patru tipuri antigenice diferite.

f. Stafilococii coagulazo-pozitivi au un perete celular cu trei componente principale:
- Peptidoglican.
- Acid ribitolteicoic.
- Proteina A.

Staphylococcus epidermidis are un perete celular similar, cu excepția faptului că acidul teichoic conține glicerol în loc de ribitol și nu există proteină A.

Proteina stafilococică A, o componentă majoră a peretelui celular al stafilococilor coagulazo-pozitivi, s-a dovedit a fi legată de porțiunea Fc a IgG. Proteina A se leagă de IgG la multe specii de mamifere . Această proprietate a făcut din proteina A un reactiv important pentru testele imunologice.

g. Produse extracelulare.

Toxinele produse de stafilococi care sunt patogene pentru oameni sunt toxina epidermolitică și toxina sindromului șocului toxic. Produșii extracelulari stafilococici includ α, β și γ hemolizine, coagulaze, leucocidină, hialuronidază, stafilokinază, bacteriocine, toxine epidermolitice, TSST-1 și enterotoxine.

- *Hemolizine.* Alfa (α) hemolizina este produsă de majoritatea microorganismelor coagulazo-pozitive. Nu toți stafilococii coagulazo-pozitivi produc α-hemolizină.
- Alte toxine hemolitice, P-hemolizina și 5-hemolizina, prezintă, de asemenea, activități hemolitice și citotoxice, iar P-toxina are proprietăți letale și dermonecrotice. Aproximativ 80 până la 100% dintre adulți au anticorpi împotriva P-hemolizinei.
- *Leucocidina.* Deși anumite hemolizine sunt toxice pentru diverse leucocite, leucocidina este singura toxină extracelulară cunoscută care vizează exclusiv leucocitele. Are două componente proteice care distrug leucocitele polimorfonucleare și macrofagele. Leucocidina interacționează cu fosfolipidele membranei, provocând depolarizare, creșterea permeabilității și moartea celulară.
- *Enzime.* Stafilococii produc diverse enzime : hialuronidază, nuclează, protează, lipază, catalază, lizozim și lactat dehidrogenază. În prezent, s-a demonstrat că mai multe toxine extracelulare joacă un rol specific în infecția stafilococică sau în boala asociată; acestea includ toxine epidermolitice, toxina-1 a sindromului șocului toxic și enterotoxine.
- *Toxine epidermolitice.* Toxinele epidermolitice A și B (epidermolizine, exfoliatine) sunt capabile să separe straturile adiacente de celule din epidermă , provocând diferite manifestări cutanate ale sindromului de opărire stafilococică a pielii.

- Toxina I a sindromului șocului toxic. Această toxină -

(TSST-1, *Toxina I a sindromului şocului toxic)* a fost descoperită independent în 1981 de două grupuri diferite de cercetători. Unul a denumit-o enterotoxină stafilococică F, ca o proteină neutră cu greutate moleculară mică (aproximativ 24.000 daltoni), iar celălalt a denumit-o exotoxină pirogenă C.

- *Enterotoxine* . Cinci enterotoxine stafilococice distincte (enterotoxinele A până la E) sunt antigenice și provoacă vărsături. Majoritatea stafilococilor coagulazo-pozitivi pot produce cel puțin o enterotoxină în circumstanțe adecvate. Toxinele sunt termostabile și rezistă fierberii. Prin urmare, odată ce s-a format suficientă toxină în alimente, încălzirea sau fierberea nu le va inactiva. Alimentele asociate în mod special cu aceste toxine includ șunca, salatele care conțin maioneză, salamul, deserturile, cremele, pastele și produsele lactate. Mecanismul de acțiune al enterotoxinelor este necunoscut, dar vărsăturile par să rezulte din efectul lor asupra sistemului nervos central.
- *Formele L stafilococice.* Formele L sunt stafilococi cu un perete celular alterat sau absent. Aceste forme L, sau protoplaste, necesită un mediu hipertonic pentru supraviețuire, nu acceptă colorarea Gram și sunt rezistente la antibioticele care inhibă peretele celular. În condiții favorabile, formele L se transformă în bacterii complete cu perete celular.

6.2 Fagotipuri

Stafilococii coagulazo-pozitivi sunt susceptibili la liză atunci când sunt expuși la bacteriofagi.

7. PATOGENIE

Stafilococii provoacă boli prin două mecanisme:

- Invazia directă a țesuturilor.
- Eliberarea de toxine, care pot avea efect asupra locurilor aflate la distanță de focarul infecției sau al colonizării. Caracteristica cheie a leziunilor stafilococice este abcesul.

Distrugerea locală a țesuturilor la locul inoculării este urmată rapid de hiperemie și un răspuns inflamator marcat, caracterizat prin acumularea unui număr mare de leucocite polimorfonucleare. Necroza apare în centrul leziunii . Un perete de fibrină se formează în zona de hiperemie intensă care înconjoară leziunea. Necroza prin lichefiere are loc în centru; leziunea matură constă dintr-un perete de fibrină înconjurat de țesut inflamat și un nucleu central de puroi care conține microorganisme și leucocite. Bacteriile vii pot rămâne în aceste leziuni pentru o perioadă considerabilă de timp. Pe măsură ce puroiul se acumulează, acesta se poate drena la suprafața pielii sau în țesuturile adiacente, unde formează fistule și abcese secundare.

Pe lângă răspândirea locală, stafilococii coagulazo-pozitivi se pot răspândi hematogen de la focarul infecției, chiar și din abcese foarte mici .

Igiena personală precară predispune, de asemenea, persoanele la infecții cutanate stafilococice. Pielea umedă și macerată este mai ușor invadată, crescând frecvența infecțiilor stafilococice în zonele intertriginoase ale corpului în climatele tropicale.

Bolile stafilococice toxice includ:

- Sindromul pielii opărite stafilococice.
- Sindromul șocului toxic.
- Intoxicație alimentară. Cele mai semnificative simptome ale acestor boli sunt cauzate de efectele unor toxine specifice.

7.1 Pneumonie

Pneumonia stafilococică este o boală cu progresie rapidă care afectează toate grupele de vârstă. Se recunosc două forme principale:

a. Pneumonie primară cauzată de inoculare directă pe calea respiratorie.
b. Infecție pulmonară hematogenă sau metastatică rezultată din bacteriemie cu însămânțare pulmonară în timpul evaluării endocarditei sau septicemiei legate de infecția cu o altă localizare.

Pneumonia stafilococică primară este o boală care predomină la sugari și preșcolari; copiii sub un an contribuie la trei sferturi din cazuri.

Factorii predispozanți sunt următorii:

- Fibroză chistică.
- Boală pulmonară cronică.
- Leucemie.
- Tratament antibiotic anterior.
- Infecții cutanate preexistente.
- Boală respiratorie virală: rujeola.
- Gripă.
- Adenovirus.

Majoritatea pacienților se prezintă la medic cu simptome acute severe, cum ar fi:

- Febră.
- Letargie.
- Insuficiență respiratorie semnificativă: tahipnee, retracție , cianoză.
- Tulburări digestive: vărsături, distensie abdominală , anorexie.

În stadiile incipiente, radiografia toracică poate fi normală sau poate arăta doar o infiltrație lobară sau segmentară minimă . La copiii aflați în acest stadiu, se observă o progresie rapidă a semnelor radiologice. O proporție mare de pacienți prezintă revărsat pleural atunci când sunt consultați în cabinet sau îl dezvoltă la începutul evoluției bolii. Combinația dintre pneumotorax și empiem/piopneumotorax este puternic sugestivă pentru pneumonie stafilococică.

Pneumatocelul apare în general după stadiile inițiale. Acesta poate fi adesea recunoscut ca fiind cavități cu pereți subțiri, cu aspect chistic, umplute cu aer. Se crede că rezultă din zone localizate de necroză bronșiolară și alveolară, care permit aerului să treacă în interstițiu. Ruptura unui pneumatocel este unul dintre cele două mecanisme care duc la pneumotorax; celălalt este formarea unei fistule bronhopleurale din cauza necrozei localizate a peretelui bronșic. Frecvența pneumatocelului este probabil mai mare de 85%.

Diagnosticul se stabilește atunci când microorganismul este izolat din sânge, lichid pleural sau țesut pulmonar. O cultură mai fiabilă poate fi obținută prin efectuarea unei aspirații traheale profunde printr-un tub endotraheal.

Pentru un diagnostic histologic definitiv, trebuie aspirat lichidul empiematic sau trebuie efectuată o puncție pulmonară într-o zonă de infiltrație . Hemoculturile sunt în general negative în pneumonia stafilococică. Trebuie obținută o probă de tract respirator pentru cultură, precum și două hemoculturi înainte de inițierea tratamentului. Mai recent, empiemul și pneumatocelul au fost, de asemenea, recunoscute în infecțiile bacteriene gram-negative.

8. FIZIOPATOLOGIE

În stadiile incipiente ale infecției pleurale, există disfuncție neutrofilă deoarece lichidul empiematic este deficitar în opsonine și complement, substanțe necesare pentru funcția fagocitară optimă.

9. TABLOUL CLINIC

Tabloul clinic al pneumoniei stafilococice este foarte asemănător cu simptomele prezentate de alte tipuri de bacterii, cum ar fi *Streptococcus pneumoniae* și *Streptococcus pyogenes,* care se caracterizează printr-un debut acut al infecției cu febră și simptome respiratorii caracteristice, cum ar fi dilatarea nazală și retracțiile intercostale, și prezența crepitantilor la auscultație. Pneumoniile stafilococice sunt adesea însoțite de necroză tisulară (pneumonie necrozantă) și revărsat pleural.

10. COMPLICAȚII

a. Pulmonar:
- Pneumotorax.
- Pneumatocel.
- Fistule bronhopulmonare.
- Abces pulmonar.

b. Extrapulmonar:
- Sepsism.
- Meningită.
- Cardită.
- Osteomielită.

11. DIAGNOSTIC

11.1 Clinic

Pneumonia stafilococică se caracterizează prin evoluția acută și următoarele manifestări clinice:

- Creșterea temperaturii.
- Tuse productivă.
- Spută purulentă.
- Durere în piept: din cauza iritației pleurei parietale.
- Dispnee.
- Tahipnee.
- Frisoane.
- Creșterea ritmului cardiac (tahicardie).
- Întârziere inspiratorie în hemitoracele unde se află leziunea.
- Sindromul de consolidare pulmonară:
  - Mat la percuție.
  - Zgomote respiratorii bronșice.
- Transpirație.
- Cianoză.
- Detresă respiratorie caracterizată prin:
  - Retractie intercostală și subdiafragmatică.
  - Retractii sternale.

11.2 Laborator

- *Hemoleucogramă completă.* Leucocitoză cu neutrofilie. Leucopenia este un semn de prognostic rezervat.
- *Examenul sputei.* Se pot observa neutrofile cu bacterii gram-pozitive grupate în mănunchiuri.
- Aspirație transtraheală.
- Biopsie pulmonară.
- Examinarea revărsaturilor pleurale.
- Hemocultură.

11.3 Cabinet

- *Radiografie toracică.* Douăzeci și cinci de mililitri de lichid pleural pot altera hemidiafragmul pe radiografie , dar pentru a exista o obliterare a unghiului costofrenic, este necesar un minim de aproximativ 200 ml (Fig. 32-1, *A* și *B*).
- *Tomografia axială computerizată.* CT a îmbunătățit - evaluarea empiemelor care apar într-o formă rotunjită, ovală sau în semilună și într-o distribuție periferică uniformă.

  Marginile sunt formate de straturile viscerale și parietale inflamate și îngroșate, care se intensifică la administrarea de substanță de contrast intravenoasă și sunt separate de lichidul empiematic interpus, dând naștere *semnului fisurii pleurale al empiemului* .
- *Ecografie.* Folosind ecografia, septațiile pot fi găsite în până la 74% din exudatele intrapleurale .

12. DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

Infecția stafilococică trebuie documentată prin izolare. Acumulările trebuie drenate sau aspirate.

a puroiului superficial sau profund în scopuri diagnostice și

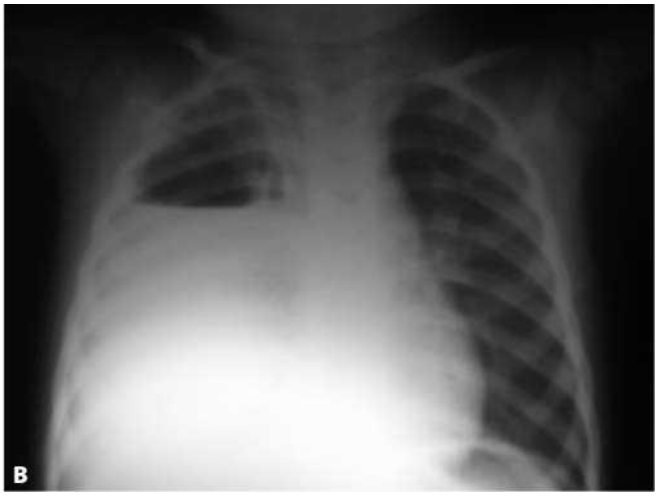


Fig. 32-1. Radiografías de tórax de un paciente con neumonía por estafilococo, complicada con derrame pleural.

terapeutice. Se vor obține coloraţii Gram și culturi. Când infecția este asociată cu un corp străin, cum ar fi un cateter sau o sutură intravenoasă, îndepărtarea și cultura corpului străin vor fi utile.

În infecțiile grave, trebuie obținute cel puțin două hemoculturi înainte de începerea tratamentului. Hemoculturile sunt pozitive în majoritatea cazurilor de endocardită stafilococică, în aproximativ jumătate din cazurile de osteomielită septică și în mai puțin de jumătate din cazurile de pneumonie și abcese tisulare profunde.

Tehnica ELISA, difuzia pe gel și contraimunoelectroforeza pentru detectarea anticorpilor împotriva acidului teichoic (un constituent al peretelui celular) au demonstrat o specificitate ridicată pentru detectarea acestui germen imediat după infecție și devin negativi în stadiile ulterioare ale convalescenței. Peste 90% dintre pacienții cu endocardită stafilococică, aproape 70% dintre cei cu osteomielită stafilococică și până la 50% dintre cei cu bacteriemie simplă, necomplicată, au anticorpi detectabili, în timp ce detectarea nu este posibilă la persoanele fără boală stafilococică sau infecții superficiale.

12.1 Din revărsate pleurale

A. Infecțios
   - *Stafilococul auriu* (72 până la 76%).
   - *Streptococcus pneumoniae* (57%).
   - *Haemophilus influenzae* (49 până la 75%).
   - *Streptococcus pyogenes* (86 până la 91%).
   - *Mycobacterium tuberculosis* (3,3%).
   - Adenovirus (11 până la 33%).
   - Ciuperci: histoplasmoză, blastomicoză, aspergiloză.
   - Paraziți (rari): *Entamoeba histolytica.*
   - SIDA: *Pneumocystis carinii* .

B. Neinfecțios: modificarea presiunii oncotice
   - Boli de inimă.
   - Boală renală.
   - Boală hepatică.
   - Boală metabolică.

13. TRATAMENT

Obiectivele tratamentului.

- Eradicarea infecției.
- Drenarea puroiului.
- Expansiunea pulmonară.

Următoarele aspecte trebuie respectate în tratamentul infecțiilor stafilococice :

- Drenarea oricărui material purulent acumulat . În cazul abceselor superficiale, drenarea materialului purulent poate fi suficientă pentru a controla infecția.
- Utilizarea rațională a antibioticelor.

În infecțiile ușoare sau superficiale, tratamentul poate fi administrat pe cale orală, în regim ambulatoriu. În cazurile de infecții moderate sau severe, pacientul trebuie spitalizat pentru tratament intravenos, care se administrează în general prin venocliză intermitentă. Această strategie asigură că cele mai ridicate niveluri ale antibioticului permit o penetrare mai mare în zonele relativ avasculare și elimină potențialele probleme legate de inactivarea antibioticului în soluțiile intravenoase.

13.1 Antibiotice preferate

Încă de la mijlocul anilor 1960, s-a observat că majoritatea stafilococilor coagulazo-pozitivi prezintă rate de rezistență la penicilină care depășesc 90%. Atunci când se suspectează stafilococii ca fiind cauza infecției, se recomandă tratamentul cu un antibiotic rezistent la penicilinază sau cefalosporinază înainte de izolare și testarea adecvată a sensibilității. Datorită rezistenței ridicate la penicilină a stafilococilor, tratamentul de elecție este meticilina sau medicamente cu sensibilitate similară, cum ar fi izoxazolilpenicilinele. În cazurile de rezistență la acestea din urmă, vancomicina este medicamentul de elecție. Din 2001, au fost raportați stafilococi rezistenți la vancomicină (sensibilitate: CMI mai mică de 4 p/ml, CMI intermediară 8 până la 16 p/ml și CMI rezistentă mai mare de 32 p/ml). Stafilococii coagulazo-negativi prezintă, de asemenea, un procent ridicat de rezistență la penicilină. Scorurile referitoare la tratamentul stafilococilor coagulazo-pozitivi se aplică și stafilococilor coagulazo-negativi.

Penicilina G este tratamentul preferat în cazurile de microorganisme care nu produc penicilinază și sunt sensibile la penicilină.

Când testele de sensibilitate sunt efectuate corect și indică

prezența penicilinei, tratamentul trebuie schimbat cu acest antibiotic, deoarece activitatea sa specifică este mult mai mare decât a alternativelor.

În situațiile în care se izolează frecvent un microorganism rezistent la penicilină, penicilinele semisintetice rezistente la penicilinază sunt medicamentele de elecție. Meticilina, oxacilina și nafcilina pot fi administrate parenteral. Dintre medicamentele care pot fi utilizate pe cale orală, cloxacilina și dicloxacilina sunt preferate deoarece sunt bine absorbite și provoacă mai puține tulburări gastrointestinale.

Antibioticele utilizate în pneumonia stafilococică sunt:

1. *Peniciline naturale*
   Încă din 1950, au fost raportați stafilococi rezistenți la penicilină datorită producției de enzime care scindează inelul beta-lactamic al penicilinelor. Până la mijlocul anilor 1960, 90% dintre stafilococii izolați prezentau rezistență la penicilină, motiv pentru care acest medicament nu reprezintă o alternativă terapeutică viabilă pentru controlul infecțiilor stafilococice.
2. *Meticilină*
   Concentrația minimă inhibitorie (CMI) pentru *Staphylococcus aureus* de 3,1 p/ml.
3. *Peniciline semisintetice*
   peniciline rezistente la penicilinază . Spectru antimicrobian: *Staphylococcus aureus* . Concentrația minimă inhibitorie (CMI) a oxacilinei 0,8 p/ml, a dicloxacilinei 1,15 p/ml, a oxacilinei 1,6 p/ml. Acestea ating concentrații bune în oase, articulații și lichidul pleural. Eliminare: renală. Toxicitate: hipersensibilitate, greață, diaree, hepatotoxicitate, opacitate corneană.
4. *Macrolide*
   Mecanism de acțiune: Acționează asupra ribozomilor, interferând cu sinteza proteinelor. Metabolismul hepatic și excreția renală.
   a. *Azitromicină*
      Mecanism de acțiune: inhibă sinteza proteinelor . Absorbție orală adecvată; la administrare intravenoasă, concentrațiile cresc în prima jumătate de oră. Timp de înjumătățire prelungit de 11 până la 14 ore.
      Metabolism hepatic: concentrații bune în plămâni, amigdale, mușchi, țesut adipos, oase și prostată. Nu penetrează SNC-ul.
      Eliminare prin bilă și rinichi. Copii: administrare orală, 10 mg/kg/zi la fiecare 24 de ore, timp de trei zile (doză totală, 30 mg/kg). Adulți: 500 mg/kg/zi, timp de trei zile.
   b. *Claritromicină*
      Absorbție orală adecvată. Concentrația tisulară este de două până la 20 de ori mai mare decât concentrația serică. Timpul de înjumătățire plasmatică al claritromicinei este de 4 ore, iar cel al metabolitului său, 14-hidroxiclaritromicina, este de 3 ore. Metabolism hepatic. Excreție renală. Copii: 15 mg/kg/zi la fiecare 12 ore. Adulți: 250 până la 500 mg la fiecare 12 ore (doza maximă, 2 g).
5. *Telitromicină*
   Aparține familiei ketolidelor. Mecanism de acțiune: Interferă cu sinteza proteinelor acționând asupra subunității ribozomale 50S. Se absoarbe bine pe cale orală. Concentrațiile intracelulare sunt mai mari decât cele din sânge. De asemenea, are concentrații adecvate în tractul respirator. Nu induce rezistență la macrolide. Împotriva *Staphylococcus aureus,* are un efect post-antibiotic semnificativ, mai mare decât cel al claritromicinei, cu o durată de 3,4 până la 7 ore. Adulți: 800 mg/zi la fiecare 12 până la 24 de ore. Doza maximă: 800 mg/zi.
6. *Lincocinamide*
   Rezultă din unirea unui aminoacid și a unui - aminocarbohidrați. Acționează asupra ribozomilor, interferând cu sinteza proteinelor.
   a. *Clindamicină*
      Derivat halogenat.
      Absorbție orală bună.
      Toxicitate: colită pseudomembranoasă.
      Doză: orală, 10 până la 25 mg/kg/zi la fiecare 6 până la 8 ore.
      Administrare intramusculară sau intravenoasă la copiii sub o lună:
      15 până la 20 mg/kg/zi.
      Administrare intramusculară sau intravenoasă la copiii cu vârsta peste o lună:
      20 până la 40 mg/kg/zi.
   b. *Lincomicină*
      Există rezistență încrucișată cu clindamicina. Absorbția orală este mai mică decât cea cu clindamicina. Toxicitate: colită pseudomembranoasă. Dozaj la copii cu vârsta peste o lună: oral, 30 mg/kg/zi la fiecare 6 până la 8 ore; i.m., 30 până la 60 mg/kg/zi la fiecare 8 ore; i.v., 10 până la 20 mg/kg/zi la fiecare 8 până la 12 ore.
7. *Vancomicină*
   Bună activitate împotriva *Staphylococcus aureus* rezistent la penicilină și meticilină . Mecanism de acțiune: inhibă sinteza peretelui celular într-o etapă anterioară etapei în care penicilinele și cefalosporinele își exercită acțiunea. Absorbție orală slabă. Administrare intramusculară dureroasă. Administrare intravenoasă: distribuție adecvată în lichidele pleural, pericardic, ascitic și sinovial și urină; traversează meningele inflamate. Dozaj: copii sub o lună, 45 mg/kg/zi la fiecare 8 ore. Copii peste o lună, 40 până la 60 mg/kg/zi la fiecare 6 ore.
8. *Linezolid*
   Împreună cu eperezolid, aparține grupei oxazolidinonelor. Mecanism de acțiune: Inhibă sinteza proteinelor prin blocarea interacțiunii dintre acidul ribonucleic de transfer și subunitatea ribozomală 50S cu codonul de start. Spectru antimicrobian: *Staphylococcus aureus* și *Staphylococcus epidermidis* rezistente la meticilină și *Staphylococcus aureus* cu sensibilitate intermediară la glicopeptide. Absorbție orală bună. Concentrații adecvate în țesutul osos și sistemul nervos central. Dozaj: Nu există doze stabilite pentru copii. Adulți: Oral sau intravenos, 400 până la 600 mg la fiecare 12 ore.
9. *Daptomicină*
   Mecanism de acțiune: Este bactericid, se leagă de - membrana celulară și provoacă depolarizarea potențialului membranei bacteriene, rezultând distrugerea ADN-ului bacterian. Nu se absoarbe adecvat pe cale orală. Eliminare renală. Toxicitate: erupții cutanate (4,3%), febră (1,9%), greață (5,8%), diaree (5,2%). Dozaj: 2 până la 6 mg/kg/zi la fiecare 24 de ore, intravenos.

10. *Fosfomicină*
    Bactericid. Mecanism de acțiune: inhibă enzima piruviltransferază, blocând sinteza peretelui celular. Absorbție orală slabă (30 până la 40%). Se absoarbe ușor pe cale rectală. Nu există rezistență încrucișată cu alte antibiotice. Concentrațiile în lichidul ventricular și cefalorahidian reprezintă 20 până la 40% din concentrațiile plasmatice.

    Concentrații bune în creier, inimă și plămâni . Dozaj: oral, 50 mg/kg/zi la fiecare 6 până la 8 ore; intramuscular, 50 până la 100 mg/kg/zi la fiecare 6 ore; intravenos, 100 până la 200 mg/kg/zi la fiecare 6 ore.

14. PROGNOZĂ

Aproape 75% din pneumoniile stafilococice sunt însoțite de revărsat pleural. Dacă nu se administrează un tratament adecvat copiilor sub doi ani, mortalitatea poate varia între 8 și 15% la pacienții anterior sănătoși.

15. PREVENȚIE ȘI VACCINARE

1. Educați, punând accent pe igiena personală, în special pe spălarea mâinilor.
2. Tratamentul la timp al cazurilor inițiale.
3. Prevenirea focarelor cauzate de *Staphylococcus aureus.*
   a. Izolarea pacientului într-o cameră privată.
   b. Personalul medical va îngriji pacientul purtând mască.
   c. Se va evita riscul de contaminare a personalului care oferă îngrijire.
   d. Spălarea strictă a mâinilor.
   e. Se vor efectua culturi bacteriene pentru a monitoriza sensibilitatea stafilococilor la diferiți agenți antimicrobieni.

16. CAZ CLINIC

O pacientă în vârstă de doi ani a început să prezinte un proces cataral caracterizat prin rinoree abundentă și tuse paroxistică; la două zile după debutul bolii, tusea s-a agravat și a fost însoțită de febră intensă.

La examenul fizic, pacienta se prezenta în stadiu acut, febrilă, cu secreții abundente în ambele câmpuri pulmonare, tratată ambulatoriu cu azitromicină, 10 mg/kg/zi, timp de cinci zile, fără a prezenta ameliorare, motiv pentru care a fost internată la serviciul de urgență al spitalului cu o frecvență cardiacă de 140 pe minut, o frecvență respiratorie de 50 pe minut; la auscultația pulmonară se observă o scădere a sunetelor respiratorii în câmpul pulmonar stâng.

Teste de laborator

Hemoleucogramă completă. Hb, 10,8; leucocite, 26.703; neutrofile, 83%; rată de sedimentare a eritrocitelor, 48%; proteină C reactivă, 96 mg/l. *Analiza citochimică a lichidului revărsat pleural:* culoare, verde ; aspect, purulent; coagulare, puroi; sediment, puroi; proteine, 681 mg/dl; leucocite, 20.270 pe mm^3 ; neutrofile, 97%. *Colorație Gram:* coci Gram-pozitivi în grupuri. *Ziehl-Neelsen:* Nu s-au observat bacterii acido-rezistențe. ***Culturi.*** Sânge: *Staphylococcus aureus. Sensibilitate:* meticilină, clindamicină, vancomicină. *Rezistență:* penicilină , trimetoprim/sulfametoxazol. ***Lichid pleural:*** *Staphylococcus - aureus* . *Sensibil la* : ampicilină/sulbactam, meticilină, clindamicină, vancomicină. *Rezistent la:* penicilină, trimetoprim/sulfametoxazol. Teste diagnostice: radiografie toracică, tomografie computerizată.

17. VIDEOTORACOSCOPIE

O alternativă nouă și importantă pentru tratarea empiemelor multiloculare refractare la tratamentul cu urokinază.

Avantaje:

1. Timp redus de spitalizare.
2. Morbiditate redusă.
3. O alternativă estetică mai bună.

17.1 Diagnostic

• Pneumonie cu revărsat cauzată de *Staphylococcus aureus.*

17.2 Tratament

- Drenarea scurgerii.
- Terapie antibiotică: clindamicină, 40 mg/kg/zi timp de 14 zile.

17.3 Evoluţie

Pacient cu progres adecvat și recuperare completă la 30 de zile după externare. Sechele: nicio.

18. CONCLUZII

ca importanță pneumonia *cu H. influenzae tip b* , ca urmare a - includerii vaccinului în schemele regulate de vaccinare pentru copiii din America Latină.

Aceste pneumonii stafilococice sunt adesea însoțite de revărsate pleurale ca o consecință a distrugerii țesutului pulmonar.

Tratamentul acestor pacienți trebuie să includă întotdeauna efectuarea de culturi bacteriene pentru a facilita identificarea - agentului și a sensibilității sale, deoarece o caracteristică importantă a *Staphylococcus aureus* este rezistența ridicată la penicilinele naturale și rezistența crescută la medicamente precum meticilina și izoxazolilpenicilinele.

BIBLIOGRAFIE

Abramson, C. Enzime stafilococice. Ro: Cohen, JO. (şi). *Cocii* Staphylo . New York: John Wiley & Sons, 1972.

Aldons P. Claritromicina în comparație cu Ampicilina, eficacitate și inofensivitate în exacerbările acute din bronșita cronică. În: Congresul Mediteranean de Chimioterapie (Barcelona), Maio, 1990.

Bergdoll, M.S. Enterotoxinele. Editura: Cohen JO (ed.). *Stafilococii.* New York: John Wiley & Sons, 1972.

Boehr DD, Draker K, Wright GD. Aminoglicozide și aminociclitoză. În: Finch GR, Greenwood D, Norrby RS, Whitley JR (eds). Antibiotice și chimioterapie. New York: Churchill Livingstone, 2003;155-74.

Staphylococcus aureus rezistent la meticilină în Statele Unite. *Infect Control,* 1982;3:37.

Cohen JO (ed.). *Stafilococii.* New York: John Wiley & Sons, 1972.

Contopoulus D, Giotis N, Baliatsa D, Ioannidis J. Administrarea de aminoglicozide la intervale prelungite la copii: o meta-analiză. *Pediatrics,* 2004;114:e111-e118.

Gorzynski EA, Amsterdam D, Bean TR *și colab. Activități* comparative *in vitro* ale teicoplaninei, vancomicinei, oxacilinei și altor agenți antimicrobieni împotriva izolatelor bacteriemice de coci gram-pozitivi. *Antimicrob Agents Chemother* , 1989;33:2019.

stafilococilor rezistenți la meticilină, coagulazo- negativi în unitățile de terapie intensivă neonatală: constatări dintr-un spital de îngrijire terțiară din India. *Med Microbiol,* 2004;53:941-44.

Jeljaszewicz J. Toxine (hemolizine). În: Cohen JO (ed.). *Stafilococii.* New York: Iterworth Heinemann, 1997;108.

Kagan BM. Forme L. În: Cohen JO (ed.). *Stafilococii.* New York: John Wiley & Sons, 1972.

[PubMed] Kucers A, Crowe S, Grayson M, Hoy J. Utilizarea antibioticelor. Ediția a 5-a. Londra. Musher DM, McKenzie SO. Infecții cauzate de *Staphylococcus aureus. Medicine ,* 1977;56:383,1977.

Nahmias AJ, Schulman JA. Aspecte epidemiologice și metode de control. În: Cohen JO (ed.). *Stafilococii.* New York: John Wiley & Sons, 1972.

Nou CH. Peniciline antistafilococice. *Med Clin North Am, 1982;66(1):51. Stroch GA, Rajagopalan L.* Bacteria *Staphylococcus aureus* rezistentă la meticilină la copii. *Pediatr Infect Dis J,* 1986;5:59.

Wiley BB. Capsule și pseudocapsule de Staphylococcus aureus . În: Co hen JO (ed.). *Stafilococii.* New York: John Wiley & Sons, 1972.

CAPÍTULO 33

Pneumonia prin aspirație

Dr. A.S. Cyril Pineda Wall

Conținut

- 1. Istorie
- 2. Definiţie
- 3. Sinonimi
- 4. Epidemiologie
- 5. Etiologie
- 6. Patogenie
- 7. Fiziopatologie
- 8. Diagnostic
  - 8.1 Laborator
  - 8.2 Radiologic
  - 8.3 Clinică
- 9. Diagnostic diferențial
- 10. Complicații
- 11. Prognostic
- 12. Tratament
- 13. Prevenirea
- 14. Caz clinic
- 15. Concluzii
- Literatură

1. ISTORIE

Pneumonia prin aspirație este cunoscută încă din antichitate. Hipocrate a remarcat pericolul înghițirii forțate , iar băutul poate provoca o tuse ușoară. Se spune că poetul grec Anacreon, în 475 î.Hr., a murit după ce a inhalat un strugure.

Lui John Hunter i se atribuie efectuarea primei investigații științifice privind aspirația pulmonară în 1781. În acei ani, rapoartele despre aspirație au fost legate de alterarea stării de conștiență sau de disfuncția faringiană. În 1848, Simpson a susținut că primul deces cauzat de anestezie a fost cauzat de aspirația de brandy, care era folosit pentru resuscitarea pacienților, și nu de cloroformul utilizat la acea vreme. Primul caz bine documentat de decese cauzate de anestezie secundară aspirației este atribuit lui Gardner în 1853, dintre care două au fost cauzate de inhalarea vomei.

În 1920, Winternitz și colegii săi au descris modificările histologice asociate cu instilarea intratraheală a acidului clorhidric la iepuri, dar nu au aplicat aceste descoperiri la pneumonie prin aspirație.

Primul raport despre pneumonia prin aspirație la copii a fost realizat de Laughlin în 1925; această patologie a fost cauzată de instilarea nazofaringiană de mentol și arginol într-o bază de ulei, din cauza căreia aceștia au murit de pneumonie chistică; de atunci a fost identificată ca o entitate complet cunoscută și s-a stabilit că diverse substanțe sunt responsabile pentru această problemă.

În 1937, Amberson a descris primul caz de aspirație în timpul anesteziei obstetricale, atrăgând atenția asupra efectului iritant al conținutului gastric asupra plămânilor.

În 1946, Curtis Mendelson a descris o serie de paciente obstetricale care au aspirat conținut gastric și au prezentat un sindrom clinic similar, recunoscând astfel rolul acidului clorhidric în patogeneză. El a raportat că sindromul de aspirație a apărut în 0,15% din cazurile de anestezie obstetricală, cu o rată a mortalității de 3%. În 40 de cazuri, lichidul a fost aspirat, provocând detresă respiratorie acută cu respirație șuierătoare și cianoză, cu recuperare completă. Cinci paciente au aspirat alimente solide, provocând obstrucție prelungită a căilor respiratorii și asfixiere la două. Din acest motiv, numele său a fost folosit pentru a descrie acest sindrom.

2. DEFINIŢIE

Această boală este definită ca pătrunderea conținutului orofaringian sau gastric, care poate fi o substanță lichidă sau solidă, în laringe sau în tractul respirator. Pneumonia de aspirație este inflamația plămânilor și a căilor respiratorii, cauzată de leziuni chimice directe cauzate de material aspirat sau de o infecție secundară. Besman și Lion au clasificat pneumonia de aspirație în funcție de etiologia sa după cum urmează:

- *Pneumonie lipoidă.* Din cauza aspirării de ulei mineral sau vegetal.
- *Pneumonie cauzată de aspirația de alimente și suc gastric.*
- *Pneumonie cauzată de aspirarea unui corp străin,* cum ar

fi dinți, semințe sau alte obiecte.
- *Pneumonie prin aspirație a materialului infectat* din gură și gât.

Se referă la tablouri clinice diferite, cu etiologii diferite și care, din același motiv, prezintă unele variații în tratamentul lor, dar împreună pot forma un sindrom de bronhoaspirație caracterizat printr-un eveniment brusc de asfixie, tuse sau ambele, de intensitate variabilă, continuând cu date de dificultate respiratorie persistentă și în unele cazuri tranzitorie, o tuse de intensitate mai mică, dar persistentă intermitent, care poate evolua în cronicizare în funcție de cauză sau afecțiunea de bază, însoțită sau nu de febră.

3. SINONIMIE

Marik sugerează doi termeni pentru a distinge pneumonia prin aspirație:

- Pneumonita prin aspirație, cunoscută și sub numele de sindrom Mendelson, este cauzată de inhalarea - conținutului gastric steril, rezultând leziuni chimice.
- Pneumonia prin aspirație, care este procesul infecțios - cauzat de inhalarea secrețiilor orofaringiene care conțin bacterii patogene.

4. EPIDEMIOLOGIE

În Statele Unite, aproximativ 45% dintre persoanele sănătoase prezintă pneumonie prin aspirație. Studii recente au arătat că 10,3% din pneumoniile dobândite în comunitate care necesită spitalizare sunt asociate cu aspirația. Pneumonia asociată ventilatorului, în care aspirația este unul dintre mecanismele implicate, apare în 9% până la 21% din cazuri; în unele spitale din Mexic, aceasta poate varia de la 30% la 50%, cu o rată ridicată a mortalității de 55% până la 71% sau mai mare.

Aspirația neonatală a fost raportată la 4% din nou-născuții vii și este asociată cu morbiditate și mortalitate ridicate, legate de prezența apneei și de creșterea frecvenței de înghițire, precum și de lipsa tusei. Persoanele care necesită aspirație traheobronșică mai profundă au un risc de 10 ori mai mare de a dezvolta pneumonie prin aspirație decât cele care prezintă aspirație silențioasă sau asimptomatică și un risc de 13 ori mai mare de a dezvolta pneumonie.

5. ETIOLOGIE

Există mai mulți factori care pot provoca pneumonie prin aspirație (*vezi* Kirsch CM și Sanders A. Pneumonie prin aspirație . Tratament medical):

Nivel redus de conștiență. Din cauza influenței drogurilor, alcoolismului, supradozajului de sedative sau medicamente care deprimă sistemul nervos central, anesteziei generale, convulsiilor, traumelor și tumorilor intracraniene.

Boli gastrointestinale. Reflux gastroesofagian, prezent în principal la copiii mici; dismotilitate esofagiană, diverticuloză a hipofaringelui și esofagului, carcinom esofagian.

Boli neurologice și neuromusculare. Paralizie cerebrală, accident vascular cerebral, sindrom Guillain-Barré, scleroză multiplă, botulism, tenia severă, polimiozită.

Cauze mecanice ale aspirației. Prezența unei sonde nazogastrice, a unei sonde endotraheale, a unei canule de traheostomie.

Factori care modifică flora anaerobă orală. Gingivită.

Tulburări pulmonare care afectează clearance-ul căilor respiratorii . Aspirație de corp străin, carcinom bronhogen.

Accidental sau intenționat. Predominant accidental, în care oricine ar putea experimenta acest tip de eveniment consumând alimente în timp ce desfășoară o altă activitate, cum ar fi exercițiile fizice, vorbitul sau râsul. Intenționat , atunci când unii oameni insistă să pună mâncare în gura copiilor pentru a-i forța să mănânce sau să bea un remediu casnic, cum ar fi uleiurile.

Creșterea presiunii intragastrice. Creșterea volumului gastric , greață și vărsături, intervenții chirurgicale la nivelul abdomenului superior, obezitate, sarcină, ascită, efectul medicamentelor (succinilcolină).

Volum gastric crescut. Probleme de umplere gastrică (ileus adinamic, traumatisme), aport alimentar recent, alimentație enterală prin sondă, antiacide, obezitate.

Scăderea presiunii sfincterului esofagian inferior. Creșterea acidității gastrice (obezitate, stres, traumatisme , anestezie, ulcer gastric sau duodenal) din cauza agenților exogeni (alcool, tutun, cafeină, alimente grase, medicamente și anticolinergice), hormonilor (scăderea gastrinei în timpul sarcinii). Și cauzelor mecanice (sonde nazoenterice și sonde gastrice percutanate).

Scăderea propulsiei esofagiene anterograde. Din cauza poziției (Trendelenburg), a dismotilității esofagiene (reflux gastroesofagian, acalazie, sclerodermie) sau a leziunilor structurale ale esofagului (stenoză sau îngustare, tumori, fistulă traheoesofagiană, diverticul Zenker).

- *Spasm cricofaringian* . În refluxul gastroesofagian.
- *Închidere incompletă sau înaltă a laringelui* . Din cauza disfuncției sau leziunii nervului laringian, a canulei endotraheale sau de traheostomie, a utilizării unui tub nazoenteric sau a leziunii structurale a laringelui.
- *Alterarea peristaltismului faringian* sau a funcției limbii.
- *Afectarea refluxului laringian* sau a senzațiilor laringiene, din cauza alterării stării normale de conștiență în timpul somnului, anesteziei, comei, traumatismelor craniene, problemelor cardiace, abuzului de droguri, bolilor terminale, extremelor vieții, retardului mintal, imediat post-extubare.
- *Utilizarea unor medicamente,* cum ar fi xantinele și chiar a unor antiacide precum inhibitorii receptorilor gastrici H2 (ranitidină sau cimetidină) sau inhibitorii pompei de protoni (omeprazol) din cauza dezvoltării hipocloremiei.

Microbii implicați predominant în procesele infecțioase ale pneumoniei de aspirație sunt anaerobi amestecați cu aerobi într-un raport de 10:1. Anaerobii implicați sunt adesea *Bacteroides melaninogenicus, Fusobacterium nucleatum, Peptostreptococcus, Bacteroides fragilis* și streptococi microaerofili. Persoanele cu diabet zaharat, alcoolism sau cele internate în unități de terapie intensivă pot fi colonizate de bacterii gram-pozitive aerobe.

Utilizarea antibioticelor poate promova creșterea aerobelor gram-negative, cum ar fi *Pseudomonas aeruginosa,* care se atașează mai ușor de celulele epiteliale traheale deteriorate de virusuri sau intubație endotraheală. Alte bacterii de acest tip includ *Escherichia coli* , *Proteus* și *Klebsiella pneumoniae.*

6. PATOGENIE

Există trei mecanisme prin care aspirarea substanțelor în arborele traheobronșic poate cauza probleme: leziuni chimice, infecții bacteriene și obstrucție a căilor respiratorii. Leziunile chimice pot fi cauzate de caracteristicile substanței inhalate, cum ar fi pH-ul său acid, așa cum se întâmplă adesea la inhalarea conținutului gastric. Soluțiile saline cu un pH mai mic de 3,0 sunt cunoscute pentru faptul că provoacă arsuri chimice ale epiteliului respirator bronșic și ale parenchimului pulmonar. Efectul lor va fi mai sever cu o aciditate mai mare sau o cantitate mai mare de substanță inhalată. După aspirarea substanțelor acide, se observă inflamație cu infiltrare neutrofile, care este cel mai vizibilă după 24 până la 36 de ore. Aspirarea obiectelor solide, cum ar fi fragmentele de alimente, provoacă obstrucție a căilor respiratorii, deoarece acestea acționează ca un corp străin; acestea provoacă inflamație cu predominanță de celule mononucleare și formare de granuloame. Manifestările clinice sunt cauzate de o scădere a spațiului căilor respiratorii, fie primar, fie secundar procesului inflamator precedent.

Prezența florei mixte aerobe și anaerobe responsabile de pneumonia de aspirație se dobândește prin aspirarea salivei sau a conținutului gastric la trecerea prin faringe; acești microbi proliferează atunci când indivizii au gingivită. Agenții anaerobi sunt responsabili de o reacție inflamatorie intensă, similară cu cea produsă de agenții responsabili de pneumoniile comunitare tipice. Modelele animale au arătat o creștere a apoptozei mediate celular din cauza supraactivării sistemului nervos simpatic. Aspirația acidului gastric poate promova colonizarea bacteriană prin scăderea pH-ului, care dăunează mucoasei respiratorii, și prin inocularea bacteriilor regionale din faringe și gură. Pinkerton a demonstrat că diverse uleiuri provoacă reacții diferite în plămâni. El a descoperit că uleiurile animale (uleiul de ficat, grăsimea din lapte etc.) produc fibroză și formarea de celule gigante cu necroză și edem, în funcție de cantitatea de acizi grași liberi produși prin hidroliză. Uleiurile vegetale, cum ar fi uleiul de măsline și de susan, nu au provocat practic nicio reacție, în timp ce uleiurile minerale dau naștere unui răspuns marcat din partea macrofagelor cu formarea de celule gigante și, în cele din urmă, producerea de fibroză.

Analiza secrețiilor sau a expectorației folosind coloranți lipidici speciali, cum ar fi coloranția Sudan, poate evidenția uneori macrofagele care conțin vacuole umplute cu grăsime. Studiile experimentale au arătat că uleiurile minerale afectează reflexul de tuse și împiedică clearance-ul ciliar.

Aspirația alimentelor sau a sucului gastric declanșează o - reacție aproape imediată în decurs de două până la șase ore, caracterizată printr-o acumulare de celule polimorfonucleare și eritrocite. Până la sfârșitul primei săptămâni, apar zone de inflamație granulomatoasă, iar după a doua lună se observă fibroză. Aspirația unui corp străin poate provoca iritații ale căilor respiratorii cu inflamație nespecifică, care, dacă nu este tratată, duce la îngustarea bronhiei afectate și dilatarea bronșică post-obstrucție, precum și la infecție ulterioară și riscul de a dezvolta un abces pulmonar după câteva săptămâni.

7. FIZIOPATOLOGIE

Unul dintre cei mai frecvenți factori predispozanți la adulți este alcoolismul, deși există și alții, cum ar fi tulburările neuromusculare, convulsiile și pierderea conștienței, toate acestea depind de materialul străin aspirat.

Dacă obiectul este solid sau semisolid, poate provoca obstrucția căilor respiratorii de la laringe până la bronhiile distale. Dacă nu este îndepărtat, poate duce la o infecție secundară cu consecințe de severitate variabilă, adesea grave. Dacă este o substanță chimică sau un lichid extern, efectele depind de compoziția sa. Uleiurile pot produce un proces inflamator în căile respiratorii de intensitate variabilă, ajungând la plămâni; uleiurile naturale tind să provoace o inflamație mai mare, în special cele de origine animală. În cazul aspirației orofaringiene, secrețiile conțin de obicei material colonizat de bacterii, care pot fi gram-pozitive, cum ar fi cocii, sau gram-negative și bacterii anaerobe.

Aspirația materialului gastric poate fi sterilă, deși poate exista o suprainfecție bacteriană ulterioară care provoacă în esență o leziune acută cu inflamație din partea conținutului acid al stomacului și a secrețiilor acestuia, ceea ce poate duce la o inflamație intensă.

8. DIAGNOSTIC

8.1 Laborator

Un istoric medical amănunțit este crucial pentru diagnostic. Adesea, există un factor asociat, cum ar fi o afecțiune subiacentă care predispune copiii la aspirație sau un istoric recent de aspirație. Cel mai potrivit studiu microbiologic este aspirația transtraheală sau puncția pulmonară directă. Trebuie utilizate medii de cultură specializate. Cei mai comuni microbi la copii sunt de obicei un amestec de bacterii aerobe și anaerobe.

8.2 Radiologic

Radiografia toracică poate părea inițial normală sau poate prezenta semne indirecte de blocare a aerului în unele segmente, sau se pot observa unele opacități segmentare sau îngroșări peribronșice. Ocazional, se pot observa opacități slabe difuz în ambii plămâni sau predominant în plămânul drept. Unele zone afectate predominant sunt segmentele bazale și superioare ale lobilor inferiori, precum și segmentul posterior al lobului superior. În cazurile de evoluție prelungită, se observă adesea imagini de bronșiectazie cu zone de opacitate tubulară datorată îngroșării bronșice sau opacități perlate datorate dilatațiilor bronșice. În cazurile de pneumonie francă, imaginile sunt imposibil de distins de cele cauzate de germenii responsabili de pneumonia comunitară, iar imaginile radiologice ale complicațiilor, cum ar fi revărsatele pleurale, sunt similare. Cele mai grave leziuni, cum ar fi abcesele, apar ca opacități circulare cu margini indistincte. Când acestea drenează în bronhii, se observă opacitatea clasică în formă de coș, cu un nivel de aer-lichid. În pneumonia de aspirație, pot fi observate infiltrate parahilare, în special pe partea dreaptă. Gradul acestei opacități scade treptat în timp și variază în funcție de caracteristicile fluidului aspirat. De exemplu, în cazurile de aspirație de ulei de rechin la copii cu puține simptome, durata medie este de 5,4 luni. Tomografia computerizată (CT), de preferință CT de înaltă rezoluție, poate detecta leziuni ale căilor respiratorii care pot fi trecute cu vederea pe o radiografie toracică simplă. În cazurile de pneumonie și abcese, se observă zone de consolidare în jurul bronhiilor și un aspect de sticlă mată, iar unele leziuni pot fi localizate mai precis. Alte proceduri de imagistică diagnostică includ:

Videofluoroscopie pentru studii de deglutiție. Evaluează fazele

faringiene și esofagiene ale deglutiției. Permite identificarea anomaliilor în formarea bolusului, a reziduurilor alimentare după înghițire, a penetrării căilor respiratorii, a refluxului faringo-nazal, a aspirației traheale cu sau fără tuse, a problemelor de trecere în esofag din cauza acalaziei cricofaringiene sau a prezenței regurgitării.

Endoscopie cu fibră optică pentru evaluarea deglutiției sau pentru prelevare de probe în caz de infecție, cu lavaj bronhoalveolar pentru căutarea lipofagelor sau macrofagelor încărcate cu lipide, în special în aspirația uleiurilor, deși absența acestora nu exclude bronhoaspirația.

Monitorizarea pH-ului gastric , care este standardul de aur pentru diagnosticul refluxului gastroesofagian.

Scintigrafia gastroesofagiană și *esofagograma cu bariu;* acestea sunt studii care ajută la distingerea aspirației directe sau a refluxului gastroesofagian (fig. 33-1).

8.3. Clinic

Acest diagnostic este foarte util, deoarece există adesea o afecțiune subiacentă evidentă în tulburările neurologice și musculare. Copiii cu boală de reflux gastroesofagian (BRGE) au antecedente de vărsături sau regurgitații frecvente; prezența simptomelor respiratorii în timpul sau după înghițire este foarte utilă în identificarea acceselor de tuse, a dificultăților de respirație, a sufocării sau a unui eveniment de asfixie și chiar a cianozei, care sugerează aspirația. De cele mai multe ori, este prezentă o imagine clinică a sindromului de aspirație, dar la cei cu o afecțiune subiacentă, în special cu stare mentală alterată, aspirația poate trece neobservată, iar aceștia sunt copiii care se confruntă cu cele mai mari probleme.

În cazurile de pneumonită chimică, simptomele respiratorii pot varia, de la accese de tuse până la detresă respiratorie evidentă, fără febră. Febra se dezvoltă ulterior în cazurile de infecție secundară. Dacă aspirația este extinsă și bogată în floră bacteriană, febra urmează curând simptomelor respiratorii, cu dezvoltarea pneumoniei francă. Unii pacienți pot prezenta microaspirații sau aspirații mici, uneori cu o problemă subiacentă care se manifestă ca febră recurentă sau tuse cronică, fără dezvoltarea pneumoniei francă. Alții prezintă simptome asemănătoare astmului, inclusiv accese de tuse, dificultăți de respirație și respirație șuierătoare sau crepitături, necesitând intervenții simultane.

9. DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

Diagnosticul diferențial al pneumoniei de aspirație se face în stadiile inițiale, distingând-o de astmul cu tuse cronică fără constatări specifice la radiografiile toracice, senzație de aer înfundat sau prezența respirației șuierătoare sau a crepitanților. Poate fi util dacă episodul de astm precede o răceală sau este asociat cu un eveniment declanșator. Sunt utile și antecedentele familiale de atopie și prezența manifestărilor atopice în alte zone, cum ar fi dermatita sau rinita. Nu trebuie exclusă posibilitatea ca ambele procese să apară simultan, deoarece acest lucru poate crea cercuri vicioase de reflux, aspirație, iritație bronșică, spasm, scăderea presiunii intratoracice, reflux crescut și așa mai departe. Acest lucru necesită intervenție simultană pentru ambele procese și prezintă o provocare semnificativă în ceea ce privește managementul. Sinuzita, a doua cauză cea mai frecventă a tusei cronice la tineri, este un alt diagnostic de luat în considerare, deoarece poate trece ușor neobservată. Un interviu atent va identifica prezența secrețiilor retrofaringiene și afectarea nazală concomitentă. Unele cazuri de reflux nazal faringian pot fi, de asemenea, asociate cu rinita cronică și sinuzita.

10. COMPLICAȚII

Evenimentele de aspirație prelungită pot duce la inflamație cronică a căilor respiratorii inferioare, care se poate manifesta sub formă de tuse sau bronșită cronică. Aceasta poate evolua spre bronșiectazie, dilatare segmentară a bronhiilor cu acumulare de secreții, care la rândul său poate crea dopuri de mucus și poate bloca zone care împiedică ventilarea spațiilor aeriene și reabsorbția aerului alveolar, precum și atelectazie. Odată ce un proces infecțios este dobândit—

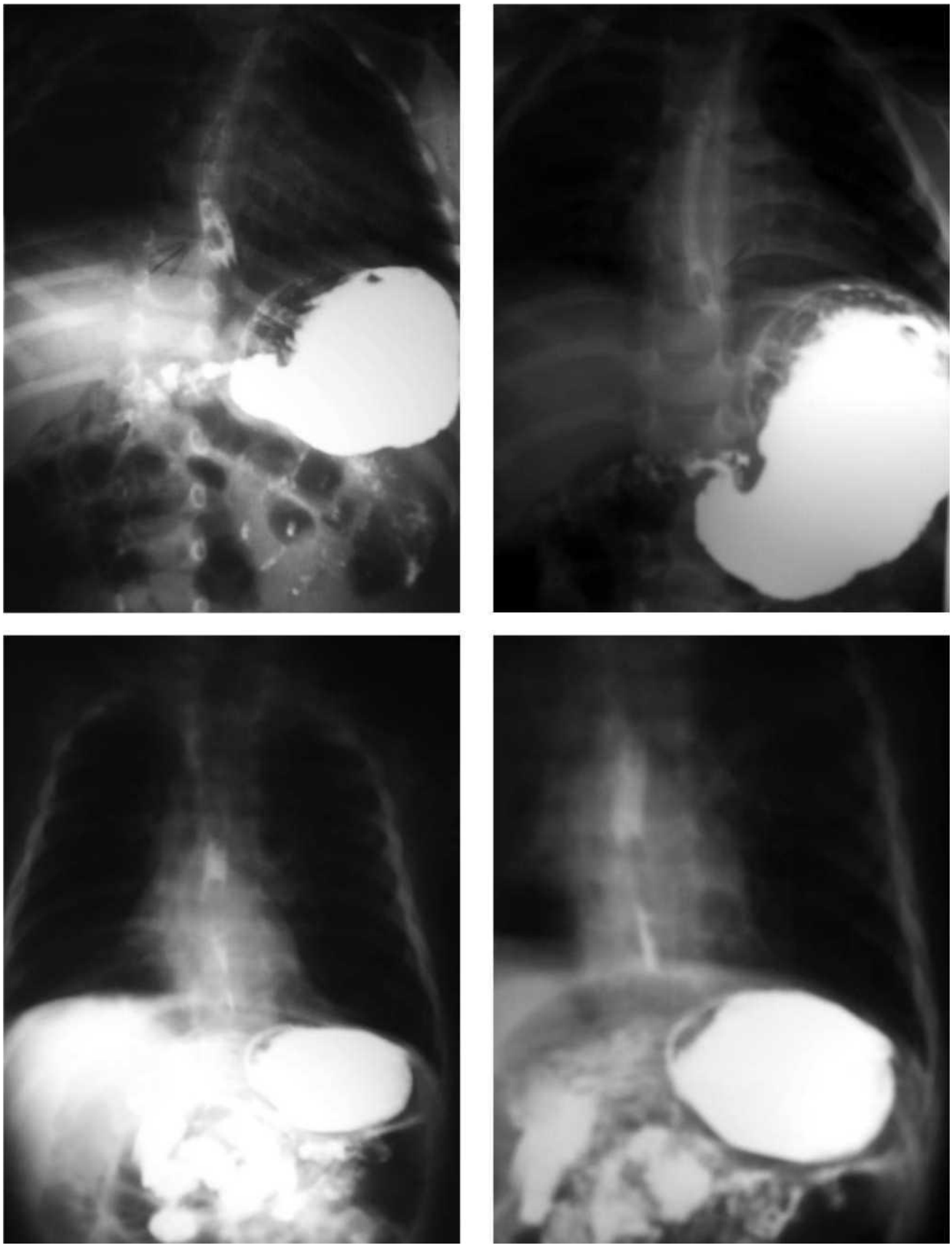


Fig. 33-1. Serie radiografică esofagogastroduodenală a unui sugar cu boală de reflux gastroesofagian.

cazurile severe, dezvoltarea pneumoniei cu drenaj dificil al - secrețiilor poate duce la distrugerea locală a parenchimului pulmonar sub formă de abcese sau la afectarea contiguă a pleurei cu pleurită și revărsat sau empiem. În cazurile severe, adesea asociate cu bacteriemie, poate apărea un proces inflamator masiv al parenchimului pulmonar și distrugerea concomitentă sub formă de pneumonie necrozantă, care este asociată cu o mortalitate ridicată. Aspirația prelungită neinfecțioasă, ca în cazul pneumoniei lipidice, are ca rezultat în principal insuficiență respiratorie, iar dacă afectarea pulmonară nu este inversată de agentul responsabil de inflamație (grăsimile animale, de exemplu), se poate dezvolta fibroză pulmonară severă cu insuficiență respiratorie progresivă, insuficiență cardiacă și deces.

11. PROGNOZĂ

Depinde de boala subiacentă, de reversibilitatea acesteia, de severitatea afecțiunii actuale, de cantitatea și calitatea materialului aspirat și de prezența sau nu a complicațiilor. Mortalitatea la persoanele care aspiră conținut gastric variază de la 30% la 60%, fiind asociată cu boala severă subiacentă și rezultând din infecția pulmonară suprapusă și implicațiile acesteia . Severitatea va fi mai mare odată cu extinderea leziunii pulmonare și cu gradul de insuficiență respiratorie. Există o relație inversă între morbiditate și mortalitate și vârsta la prezentare. Cu un tratament adecvat, timpul mediu de rezolvare a febrei este de 2,7 zile; pneumonia necrozantă necesită în medie 12 zile; abcesul pulmonar, 6,8 zile; iar empiemul, până la 21 de zile.

12. TRATAMENT

Tratamentul copiilor cu pneumonie de aspirație ar trebui să includă patru aspecte: 1) abordarea insuficienței respiratorii ; 2) îngrijire generală; 3) gestionarea infecțiilor; și 4) prevenirea sechelelor și reabilitarea. Semnele de insuficiență respiratorie sunt principalul motiv pentru spitalizare. Ca în toate cazurile, se vor depune eforturi pentru a menține saturația de oxigen peste 80% la cei care nu pot realiza acest lucru cu tehnici standard neinvazive. Semnele de deteriorare și necesitatea ventilației mecanice vor necesita gestionarea în unitatea de terapie intensivă până la stabilizarea și rezolvarea procesului inflamator, care este principala cauză a insuficienței respiratorii. Îngrijirea generală implică menținerea unei hidratări adecvate și prevenirea malnutriției, încorporând alimentația enterală cât mai curând posibil, deoarece starea mentală alterată și insuficiența respiratorie severă sunt principalele motive pentru menținerea pacienților à jeun, având în vedere riscul crescut de aspirație și asfixiere. În ceea ce privește gestionarea infecției, odată ce aceasta este identificată, tratamentul antibiotic trebuie să fie empiric, bazat pe flora suspectată, deoarece pot fi implicate bacterii gram-negative, gram-pozitive și anaerobe. Diferite tratamente antibiotice au demonstrat eficacitate; Cu toate acestea, utilizarea clindamicinei a fost mai răspândită, deoarece a fost utilă în reducerea colonizării cu *Staphylococcus aureus rezistent la meticilină* (MRSA) și în eradicarea atât a bacteriilor anaerobe, cât și a celor aerobe.

Durata tratamentului este de obicei de două săptămâni , dar poate fi extinsă la patru săptămâni. Penicilina singură a fost utilizată cu rezultate bune în unele studii, demonstrându-i eficacitatea chiar și în cazurile în care a fost izolat *Bacteroides fragilis,* care este adesea rezistent la penicilină. La adulți și copii, a fost utilizată în combinație cu alte antibiotice, justificată de prezența florei mixte în culturi; cu toate acestea, studiile randomizate nu au demonstrat o eficacitate mai mare decât utilizarea clindamicinei singure. O altă combinație de antibiotice a fost ampicilina plus sulbactam, cu rezultate satisfăcătoare. Identificarea cauzelor asociate cu pneumonia de aspirație trebuie abordată prin planificare, astfel încât măsurile corective, fie prin proceduri chirurgicale, fie prin proceduri de recuperare, să poată fi implementate atunci când este necesar.

13. PREVENȚIE

Măsurile preventive pot fi împărțite în generale și specifice. Câteva măsuri generale includ: modificarea dietei, creând-o mai groasă și fără iritanți în funcție de vârstă; în special la copiii mai mari și mici, evitarea iritanților precum alimentele acide sau picante și alte condimente; evitarea băuturilor carbogazoase sau a celor care cresc refluxul gastroesofagian, cum ar fi cafeaua sau ciocolata. Evitați să mâncați în pat sau întinși pe spate. Pentru sugarii cu reflux, este recomandabil să îi țineți într-un purtător de bebeluși cea mai mare parte a timpului sau într-o poziție semi-culcată și să evitați mișcările bruște sau presiunea asupra abdomenului după hrănire. La copiii mai mari, în funcție de abilitățile lor, evitați activitățile solicitante sau schimbările de poziție după hrănire. În unele cazuri în care au dificultăți cu acest mecanism, se poate oferi terapia de înghițire.

La unii pacienți, alimentația enterală nu poate fi orală din cauza unei boli subiacente, a unor leziuni neurologice sau musculare, a obstrucției esofagiene sau a infecțiilor respiratorii recurente cu aspirație masivă sau silențioasă. În aceste cazuri, gastrostomia endoscopică percutanată poate fi cea mai bună opțiune atunci când este necesară alimentația enterală pe termen lung, deși prezintă un risc de reflux gastroesofagian (mai puțin de 10%) și, eventual, pneumonie de aspirație. Deși nutriția parenterală este o procedură costisitoare, poate fi necesară atunci când alimentația enterală nu este posibilă sau când prezența sondelor de alimentare crește riscul de pneumonie de aspirație repetată. În astfel de cazuri, poate fi necesară și fundoplicatura, în special la copiii cu probleme neurologice. Fundoplicatura Nissen a fost utilizată cu succes la cei care suferă de pneumonie de reflux gastroesofagian, cu o reducere a simptomelor la 95% dintre copiii neurologic normali și la 85% dintre copiii cu probleme neurologice asociate, iar efectul său este mai bun dacă este efectuată înainte de vârsta de patru ani.

14. CAZ CLINIC

Un sugar în vârstă de șase luni se prezintă cu regurgitații frecvente încă de la naștere, după hrănirea cu lapte praf, din cauza producției insuficiente de lapte matern. Inițial, regurgitațiile au fost rare și fără simptome asociate, dar în ultima lună au fost însoțite de accese de tuse ocazionale și situații de aproape sufocare. În urmă cu cincisprezece zile, sugarul a primit tratament empiric cu ulei de măsline, ceea ce a dus la detresă respiratorie cu tahipnee, retracții și cianoză ușoară, ceea ce a determinat o vizită

la departamentul de urgență. Examenul fizic a relevat o greutate sub idealul pentru înălțime și vârstă, dar nu și malnutriție. Sugarul este activ și nu prezintă semne de întârziere în dezvoltare. Sunt prezente dilatarea nazală ușoară cu cianoză perioralăușoară, retracții intercostale ușoare și tahipnee. Examenul precordial este nesemnificativ, iar auscultația toracică relevă respirație grosieră, fără sunete exudative, crepitări sau respirație șuierătoare. Hemoleucograma completă a fost normală (hemoglobină, 13%; leucocite, 9.100/mm³ ; 46% neutrofile; 40% limfocite), cu o saturație de oxigen de 70% în aerul camerei. Radiografia toracică a evidențiat opacitate difuză în ambele hemitorace, predominant în regiunile hilare. Tomografia computerizată a evidențiat opacitate peribronșică cu zone de atelectazie și opacități nodulare în câmpurile pulmonare, cu bronhograme aeriene în zonele bazale. S-a efectuat bronhoscopie cu lavaj bronhoalveolar, prelevându-se secreții pentru cultură și detectarea lipofagelor, care au fost pozitive, ducând la diagnosticul de pneumonie prin aspirație lipidică. Pacientul a fost internat pentru insuficiență respiratorie și tratat cu oxigen prin mască nazală, fără antibiotice și cu tratament conservator de hidratare și nutriție. Internarea în spital a durat până la două săptămâni, timp în care datele de detresă respiratorie s-au ameliorat, deși imaginile radiografice au persistat; s-a decis externarea cu urmărire în ambulatoriu.

15. CONCLUZII

Pneumonia de aspirație poate varia de la procese iritative care provoacă tuse cronică sau prelungită până la dezvoltarea pneumoniei în plină desfășurare și a complicațiilor acesteia. Anticiparea debutului acesteia prin recunoașterea factorilor care contribuie la aceasta poate fi utilă pentru îmbunătățirea îngrijirii preventive sau pentru furnizarea unui tratament la timp, cu scopul de a rezolva sau a atenua cauza subiacentă și de a preveni dezvoltarea unor complicații grave, care pun viața în pericol.

LITERATURĂ

Allewelt M, Schüler P, Bolcskei PL *și alții.* Ampicilină + sulbactam vs. clinda mycin +/- cefalosporină pentru tratamentul pneumoniei de aspirație și al abcesului pulmonar primar. *Clin Microbiol Infec,* 2000;10(2):163-70.

Bartlett JB, Gorbach SL. Tratamentul pneumoniei de aspirație și al abcesului pulmonar primar. Penicilina G vs. Clindamicină. *J Am Med Asoc,* 1975;234: 935-937.

Besman IR, Lyons HA. Pneumonie prin aspirație. *Chest* 1959;35:6-21.

Boesch RP, Daines C, Willging JP, Kaul A, Cohen AP, Wood RE, Amin RS. Progrese în diagnosticul și gestionarea aspirației pulmonare cronice la copii. *Eur Respir J,* 2006;28:847-861.

Brook I. Clindamicina în tratamentul pneumoniei de aspirație la copii. *Agenți antimicrobieni Chemother,* 1979;15:342-345.

Canani RB, Cirilo P, Roggero C, Romano C, *și alții.* Terapia cu inhibitori ai acidității gastrice crește riscul de gastroenterită acută și pneumonie dobândită în comunitate la copii. *Pediatrics* 2006;e817-e820.

DePaso WJ. Pneumonie prin aspirație. En: Sindroame de pneumonie atipică. *Clin Chest Med,* 1991;12(2):269-284.

Derkay CS, Schechter GL. Anatomia și fiziologia tulburărilor de înghițire pediatrice. *Otolaryngol Clin North Am,* 1998;31:397-404.

Goldin AB, Sawin R, Saidel K, Flum DR. Operațiile antireflux reduc rata spitalizărilor legate de reflux la copii? *Pediatrics,* 2006;118(6):2326-2333.

Jesch NK, Schmidt AI, Straussburg A *și alții.* Fundoplicatură laparoscopică la copiii cu deficiențe neurologice prin gastrostomie endoscopică percutană . *Eur J Pediatr Surg,* 2004;14:82-92.

Lee KH, Kim WS, Cheon JE, Seo JB, Kim IO, Yeom KM. Pneumonia prin aspirație de scualen la copii: constatări radiografice și CT ca primele rezultate după diagnostic. *Pediat Radiol,* 1999 *;* 35(6):619-623.

Marik PE. Neumonita de aspirație și pneumonia de aspirație. *N Engl J Med* 2001;344:665-671.

Mendelson CL. Aspirarea conținutului stomacal în plămân în timpul anesteziei obstetricale. *Am J Surg* , 1946;52:191-199.

Palmer JB, Drennan J, Baba M. Evaluarea și tratamentul deficiențelor de înghițire. *American Family Physician* , 2000;61:2453-2462.

Samuel M, Holmes K. Analiza cantitativă și calitativă a refluxului gastroesofagian după gastrostomie endoscopică percutanată. *J Pe diatr Surg,* 2002;37(2):256-261.

Shigemitsu, Hidenobu; Afshar, Kamyar. *Current Op Pulmonary Med,* 2007;13(3):192-198.

Smith Hammond CA, Goldstein LB. Tusea și aspirația de alimente și lichide - cauzate de disfagia oro-faringiană: Ghiduri de practică clinică bazate pe dovezi ale ACCP. *Chest* , 2006;129:154-168.

Wolfson BJ, Allen JL, Panitch HB, Karmazin N. Pneumonia prin aspirație de lipide cauzată de reflux gastroesofagian. O complicație a alimentației nazogastrice cu lipide. *Pediatric Radiology,* 1989;19(8):545-547.

Zaidi M, Martín G, Rosado R. Epidemia de pneumonie asociată cu ventilatorul în Mérida, Yucatán. *Salud Pública de Méx,* 1999; suppl. 41:S38-S43.

CAPÍTULO 34

Abces pulmonar

Dr. Lucila Martínez Medina

Conținut

- 1. Istorie
- 2. Definiţie
- 3. Epidemiologie
- 4. Factori predispozanți
- 5. Etiologie
- 6. Patogenie
- 7. Anatomie patologică
- 8. Tablou clinic
- 9. Complicații
- 10. Diagnostic
- 11. Diagnostic diferențial
- 12. Tratament
- 13. Prevenirea
- Literatură

1. ISTORIE

Abcesul pulmonar a fost o boală devastatoare și adesea fatală în era pre-antibiotică; o treime dintre pacienți au murit, o altă treime s-au recuperat, iar restul au rămas cu sechele grave, cum ar fi cașexia, empiem cronic și bronșiectazia. În primele zile ale erei antibioticelor, sulfonamidele nu au oferit rezultate satisfăcătoare, iar tratamentul a devenit eficient abia odată cu apariția penicilinelor și tetraciclinelor.

2. DEFINIŢIE

Un abces pulmonar este definit ca un proces circumscris, supurativ, care progresează spre necroză centrală și cavitație a parenchimului pulmonar, înconjurat de un perete gros de țesut inflamator care poate comunica sau nu cu căile respiratorii. Radiologic, se caracterizează printr-o cavitate mai mare de 2 cm, de obicei solitară, cu pereți groși și un nivel hidroaerogen.

Abcesele pulmonare sunt împărțite în primare și secundare. Abcesele primare se dezvoltă la pacienții fără boli preexistente, în timp ce abcesele secundare se dezvoltă la cei cu astfel de boli.

3. EPIDEMIOLOGIE

Abcesele pulmonare sunt rare la copii, iar incidența lor națională reală este necunoscută. McCracken a raportat 30 de cazuri pe parcursul a 20 de ani, iar Asher a descris 14 cazuri pe parcursul a 10 ani; Tan a publicat 45 de cazuri într-o analiză pe parcursul a 11 ani. Lozano, de la Spitalul Roberto del Río din Chile, a prezentat o serie de opt cazuri pe parcursul a 12 ani, iar Nombrera și colab., tot din Chile, au raportat 12 cazuri.

La Spitalul Memorial pentru Copii din Chicago, au fost raportate 28 de cazuri pe o perioadă de șase ani, reprezentând doar un caz la 10.000 de internări.

Cele mai frecvente locuri pentru formarea abceselor pulmonare sunt zonele cele mai declive în decubit dorsal , corespunzătoare segmentelor posterioare ale lobului superior drept, segmentelor superioare ale lobului inferior și segmentelor apicale ale ambilor lobi inferiori. Majoritatea studiilor raportează că lobul superior drept este cel mai frecvent afectat.

4. FACTORI PREDISPONZANȚI

Principalele cauze ale abceselor pulmonare includ : aspirația conținutului orofaringian, obstrucția bronșică, pneumonia, infecțiile bacteriene, infarctul pulmonar infectat, extinderea infecției abdominale (sepsis), de obicei cu formarea de abcese, și contuzia pulmonară posttraumatică.

Un abces pulmonar este de obicei cauzat de o infecție - cauzată de bacterii care își au originea în gură sau gât și sunt aspirate în plămâni. În majoritatea cazurilor, organismul are suficiente bariere imunologice pentru a preveni ca aceste bacterii să provoace o infecție; cu toate acestea, atunci când o persoană este imunocompromisă, nu poate preveni dezvoltarea infecției de către bacterii. Factorii de risc asociați cu aspirația includ scăderea nivelului de conștiență din cauza bolilor neurologice, anesteziei, alcoolului sau drogurilor și convulsiilor; boli neuromusculare care suprimă reflexul de vomă; anomalii esofagiene; reflux gastroesofagian; și intubație endotraheală.

5. ETIOLOGIE

Cauza abceselor pulmonare este direct legată de flora bacteriană

care provoacă boli ale gingiilor și dinților (aceștia sunt germeni care se găsesc în mod normal în gură, faringe sau ambele). Acest lucru explică de ce bacteriile anaerobe sunt cauza a peste 90% din cazurile de abces, în special atunci când sunt dobândite în afara spitalului. Cele mai frecvent întâlnite organisme sunt *Fusobacterium nucleatum, Peptostreptococcus* sp., *Bacteroides - melaninogenicus, Peptococcus* , *Bacteroides fragilis* și streptococul alfa-hemolitic. Alte bacterii includ *Staphylococcus aureus, Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae* și *Pseudomonas aeruginosa* .

Agenții patogeni cel mai frecvent izolați la copii în diferite serii sunt *Streptococcus* sp, *Staphylococcus aureus* și *Klebsiella pneumoniae.*

6. PATOGENIE

Căile de acces la plămân ale germenilor care produc abcesul sunt analizate mai jos:

1. *Aspirația materialului infectat din tractul respirator superior în arborele traheobronșic este* cea mai frecventă și importantă cale de transmitere. În aceste cazuri, prezența infecțiilor orale joacă un rol fundamental prin furnizarea organismului infectant. Factorii predispozanți includ aspirația, sepsisul parodontal, starea mentală alterată din diverse cauze și inervația și controlul muscular afectate ale faringelui, laringelui și esofagului - toate la persoanele la care mecanismul de tuse și restul sistemului de apărare pulmonară au eșuat. Când organismul ajunge la plămân, provoacă pneumonită, urmată în curând de necroză. Localizarea leziunii și a abceselor depinde de poziția pacientului. Abcesele de aspirație sunt mai frecvente pe partea dreaptă și sunt localizate în segmentele posterioare ale lobului inferior. Dacă aspirația are loc în timp ce pacientul stă culcat, abcesul va fi localizat în segmentele superioare ale lobului inferior sau în segmentele posterioare ale lobului superior.
2. *Diseminare hematogeno-pulmonară.* Aceasta este a doua cea mai importantă cale de infecție; prin ea, germenii ajung la plămâni din endocardita inimii drepte, flebită, sepsis puerperal etc. Leziunile pulmonare rezultate sunt multiple și pot fi chiar bilaterale. O formă rară de diseminare hematogenă este formarea abceselor pulmonare în infecția amigdaliană cauzată de *Fusobacterium nucleatum* cu flebită jugulară. În infarctele pulmonare, rezultate din obstrucția embolică a fluxului sanguin, infecția și formarea secundară a abceselor se datorează aspirației bronhogene.
3. *Obstrucția bronșică* cauzată de tumori și leziuni stenozante provoacă sau favorizează retenția secrețiilor și supurația segmentului bronhopulmonar corespunzător. Acest factor este mai frecvent la adulți.
4. *Infecția contiguă a plăgilor toracice infectate,* abceselor hepatice sau subfrenice, empiemelor pleurale fistulizate la nivelul bronhiilor, perforației esofagiene și abceselor mediastinale. Contuziile toracice pot cavita atunci când se infectează secundar, în timp ce plăgile toracice se pot infecta de la început datorită trecerii germenului prin plagă.

Abcesele pulmonare amibiene (o complicație a unui abces hepatic) și alte tipuri de abcese provenite din infecții abdominale pot apărea prin transmitere transabdominală sau transdiafragmatică . Aceste leziuni se răspândesc în mod natural la bazele pulmonare prin contiguitate.

7. ANATOMIE PATOLOGICĂ

Localizarea și numărul abceselor depind de etiopatogenie. Diametrul variază de la câțiva milimetri până la 5 sau 6 cm. Din punct de vedere anatomoclinic, acestea sunt considerate simple și gangrenoase. Se disting trei perioade sau etape:

Prima etapă. Se caracterizează prin congestie pneumonică. Aspectul macroscopic al abcesului va depinde de cauza sa.

A doua perioadă. Există necroză a parenchimului, lichefiere și sechestrare.

A treia perioadă. Această perioadă este caracterizată prin evacuarea și formarea cavităților. Odată ce cavitatea s-a format, este necesar să se distingă:

A. **Conținut.** Este un puroi cremos, de culoare galben-verzuie, cu resturi de parenchim necrotic.

B. **Perete.** Există o tendință ca procesul să devină limitat. În abcesele benigne de scurtă durată, se formează o membrană piogenă foarte subțire, care căptușește cavitatea . În cazurile de evoluție prelungită, membrana este groasă și uneori devine sclerotică.

C. **Zona pericavitară.** Constă dintr-o regiune de hepatizare care poate deveni și sclerotică. Zona pleurală adiacentă abcesului este aderentă și îngroșată și poate perfora, ducând la pneumotorax sau empiem.

Acest tip de abces se prezintă cu cavități neregulate de dimensiuni variabile. Peretele este gros. În interior, există un lichid vâscos, gri-gălbui, cu un miros neplăcut. Zona pericavitară poate fi de două tipuri: blocuri pneumonice și alveolită adiacentă. Trăsătura caracteristică a unui abces gangrenos este afectarea vasculară extinsă și necroza. Acesta este un semn proeminent care îl distinge de un abces simplu. În plus, încă din stadii incipiente, scleroza pulmonară se dezvoltă rapid și poate provoca deformări și dilatații bronșice.

Monoyama și asociații săi au identificat patru tipuri de sindroame la copiii care suferă de abces pulmonar.

a. O cavitate creată prin necroza tisulară după o pneumonie lobară în care abcesul este îndepărtat prin tratament medical.

b. Pneumotorax asociat cu bronșiolită supurativă și multiple abcese mici la periferia plămânului , tratat cu succes prin drenaj și antibiotice eficiente.

c. Abces cronic complicat, difuz sau ireversibil, cu afectarea parenchimului pulmonar, care duce la expansiune pulmonară incompletă și necesită intervenție chirurgicală.

d. Infecția unui chist congenital sau a unei cavități abcesate primare prin terapie antimicrobiană și drenaj chirurgical.

8. TABLOUL CLINIC

Majoritatea pacienților raportează un tablou clinic care durează două săptămâni sau mai mult, cu febră ușoară și tuse cu expectorație abundentă, care în peste 50% din cazuri este urât

mirositoare. Există o stare generală de rău cu pierdere în greutate, iar în cazuri foarte avansate poate fi prezentă hipotactică (leziuni osoase la nivelul falangelor distale).

9. COMPLICAȚII

Complicațiile unui abces pulmonar pot fi pleuropulmonare și extrapulmonare. Primele se datorează drenajului masiv al plămânului, empiemului, piopneumotoraxului, fistulei bronșice, mediastinitei și hemoptiziei.

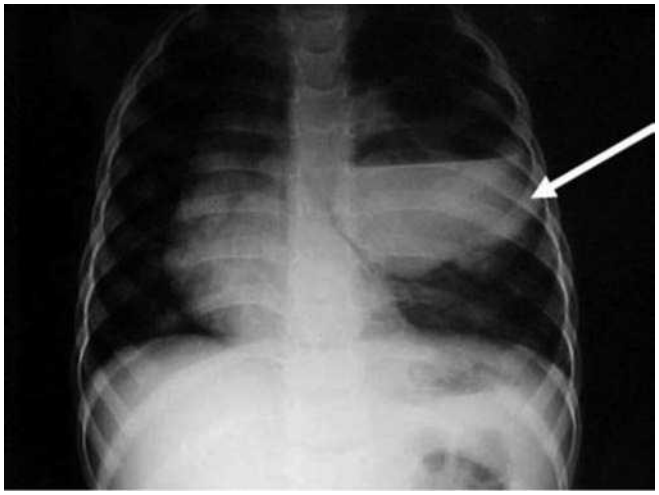


Fig. 34-1. Abces pulmonar în care se identifică nivelul hidroaeric.

Complicațiile extrapulmonare includ sepsis, abcese cerebrale, abcese splenice, endocardită, amiloidoză și artrită. Prognosticul s-a îmbunătățit odată cu utilizarea adecvată a antibioticelor . Mortalitatea a scăzut de la 35% la 5 sau 10%. Prognosticul depinde, de asemenea, de tipul de bacterie, de vârsta și starea generală de sănătate a pacientului, iar factorii asociați cu un prognostic slab includ vârsta înaintată, malnutriția, comorbiditățile, tratamentul întârziat și extinderea abcesului. Vindecarea rapidă și completă a unui abces pulmonar depinde de un tratament antibiotic adecvat. Majoritatea pacienților se recuperează complet fără a necesita intervenție chirurgicală.

10. DIAGNOSTIC

De cele mai multe ori, o radiografie toracică identifică un abces pulmonar (Fig. 34-1), iar tomografia computerizată permite diferențierea între un abces pulmonar și un empiem loculat sau chisturi bronhogene (Fig. 34-2). Sunt necesare și alte studii complementare, și anume:

- *Hemoleucogramă.* Există leucocitoză care în stadiul inițial poate ajunge la 20 până la 30 X 109 · cu predominanță a celulelor polimorfonucleare; deplasarea la stânga este frecventă.
- *Rata de sedimentare a eritrocitelor.* Este crescută.
- *Hemoculturi.* De cele mai multe ori sunt negative , deoarece boala se dobândește bronhogen și, prin urmare, nu există bacteriemie. Pot fi pozitive la pacienții cu infecție cu Staphylococcus aureus *și* bacili gram-negativi diseminați *hematogen* .
- *Studii microbiologice.* Sputa nu este foarte fiabilă în cazurile de abces pulmonar, deoarece germenii care cauzează boala sunt nativi din orofaringe, iar acest lucru creează în mod natural incertitudine diagnostică. Cu toate acestea, trebuie efectuată colorația Gram și cultura.

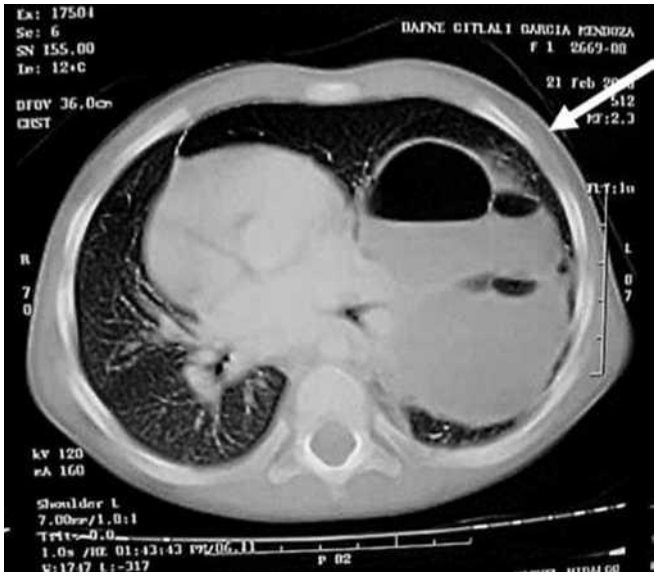


Fig. 34-2. Tomografie computerizată a toracelui care evidențiază un abces pulmonar.

Probele de spută sunt utilizate pentru a obține probe atât de bacterii aerobe, cât și de bacterii anaerobe . Metodele invazive de obținere a probelor de secreție, cum ar fi aspirația transtraheală și transtoracică cu ac, deși sunt mult mai fiabile decât recoltarea tradițională de spută, deoarece ocolesc flora orofaringiană, au dezavantajul potențialelor complicații și sunt contraindicate în anumite situații; prin urmare, nu sunt proceduri de rutină. Bronhoscopia cu fibră optică este, de asemenea, o procedură invazivă. Utilitatea sa în această afecțiune provine din faptul că este cea mai fiabilă metodă de obținere a probelor de secreție și permite, de asemenea, spălarea și periajul bronșic, care sunt importante pentru analiza microbiologică.

11. DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

Trebuie efectuată pe fondul empiemului septat sau al chisturilor bronhogene.

12. TRATAMENT

Tratamentul abcesului pulmonar este în principal medicamentos, iar durata terapiei cu antibiotice va fi determinată de cursul clinic și evoluția radiologică. Recomandarea este de două până la trei săptămâni de tratament parenteral, iar dacă răspunsul este bun, acesta trebuie completat timp de patru până la opt săptămâni în total. Alegerea antibioticului va depinde de agentul etiologic izolat sau cel mai probabil și de sensibilitatea stabilită la antibiotice. S-a stabilit că, pe baza agenților etiologici cel mai frecvent izolați, tratamentul empiric inițial poate fi clindamicină plus cefotaximă sau ceftriaxonă. Unii autori au raportat o ameliorare mai timpurie a abcesului pulmonar prin aspirație

percutanată. De exemplu, utilizând această metodă, Hoffer a obținut o ameliorare în primele 48 de ore în 14 cazuri fără dezvoltarea de complicații, sugerând că această procedură precoce ar putea fi utilă atât pentru diagnostic, cât și pentru tratament. Cu toate acestea, dovezile care susțin aceste tipuri de intervenții încă lipsesc, așa că recomandarea actuală este de a le efectua numai dacă pacientul este grav compromis sau nu prezintă ameliorări după 10 zile de tratament adecvat. Intervenția chirurgicală, care include toracotomie exploratorie cu lobectomie, este mai puțin frecventă. Se efectuează atunci când există o creștere a abcesului cu compresia structurilor adiacente, o deteriorare clinică cu agravare radiografică sau un abces refractar la tratamentul medical. Kosloske a raportat că tratamentul chirurgical precoce ar fi indicat la copiii imunocompromiși.

Pacienții care răspund la tratamentul medical se recuperează de obicei fără sechele. Majoritatea devin afebrili între a 7-a și a 10-a zi de tratament, deși febra poate dura până la trei săptămâni. Nu au existat decese în seria autorului, dar există informații care indică faptul că, în ciuda utilizării adecvate a antibioticelor și a îngrijirilor medicale, anumiți factori predispozanți, cum ar fi o cavitate cu diametrul mai mare de 4 cm, localizarea abcesului în lobul inferior drept și infecția cu *Staphylococcus aureus, Klebsiella pneumoniae* și *Pseudomonas aeruginosa,* sunt asociați cu un prognostic rezervat . Cavitățile pulmonare se remită, în general, radiologic în decurs de una până la trei luni. Factorii locali care pot prelungi boala includ dimensiunea și localizarea abceselor. Leziunile segmentului posterior al lobului superior drept au o probabilitate mare de închidere întârziată atunci când abcesul cavitat are un diametru mai mare de 4 cm.

13. PREVENȚIE

- Îngrijirea preoperatorie și postoperatorie a sepsisului oral, în special în intervențiile orofaringiene, laringiene, abdominale și toracice, care sunt cele mai frecvent complicate de abcese prin aspirație.
- Îngrijirea adecvată a bolilor parodontale în general.
- Respectarea strictă a standardelor de anestezie.
- Tratamentul precoce și adecvat al pneumoniei.

LITERATURĂ

Asher MI, Leversha AM. Abces pulmonar. În: Chernick și Boat eds. Tulburări Kendig ale tractului respirator la copii. Philadelphia: WB Saunders Co., 1998; 552-60.

Asher MI, Spier S, Beland M. Abcesul pulmonar primar în copilărie: rezultatul pe termen lung al tratamentului conservator. *Am J Dis Child,* 1982;136:492-4.

Bartlett JG. Infecția bacteriană anaerobă a plămânilor. *Chest,* 1987;91:901-9.

Clementsen P, Milman N. Abces pulmonar bilateral cauzat de *Strepto coccus pyogenes:* importanța diagnostică a bronhoscopiei cu fibre optice. *Scand J Infect Dis,* 1994;26:755-7.

Finberg R, Weinstein L. Absceso pulmonar. En: Feigin-Cherry, eds. Tratado de infecții în pediatrie. Vol. 1. 3a ed. México: Editorial Interameri cana, 1995; 358-363.

Hirshberg B, Sklair-Levi M, Nir-Paz R, Ben-Sira L, Krivoruk V, Kromer M. Factori care prezic mortalitatea pacientului cu abces pulmonar. *Chest,* 1999;115:746-50.

Hoffer FA, Bloom DA, Colin AA, Fishman SJ. Abces pulmonar *versus* pneumonie necrozantă : implicații pentru terapia intervențională. *Pediatr Ra Diol* , 1999;29:87-91.

Streptococcus pneumoniae rezistent la mai multe medicamente la un copil. *Pediatr Infect Dis J,* 2006;25:182-83.

Kerem E, Bar-Ziv Y, Rudensky B, Katz S, Kleid D, Bransky D. Bacteriemic ne crotizing pneumococal pneumonia in children. *Am J Respir Crit Care Med* , 1994;149:242-4.

Lozano J, Medina M, Pinto R, Astorga L. Absceso pulmonar en pediatría. *Rev Chil Enf Respir,* 1995;4:242.

Mangino JE, Fass RJ. Abcese pulmonare și abcese pleurale. În: Amstrong D, Cohen J, eds. Boli infecțioase. Ediția 1. St Louis: Mosby, 1999;29.1-29.8.

Mc Cracken GH, Jr. Abces pulmonar în copilărie. *Hosp Pract,* 1978;13:35-6.

McCarthy VP, Patamasucon P, Gaines T, Lucas M. Pneumonia pneumococică necrozantă la copii. *Pediatr Pulmonol,* 1999;28:217-21.

McIntosh K, Harper M. Complicații ale pneumoniei acute. En: Long SS, Pickering IK, Prober ChG, eds. Principii și practică în bolile infecțioase pediatrice. Ediția a 2-a. New York: Churchill Livingstone, 2003;225-30.

Nohynek H, Valkeila E, Leinonen M, Eskosla J. Rata de sedimentare a eritrocitelor, numărul de leucocite și proteina C reactivă serică în evaluarea diagnosticului etiologic al infecțiilor acute ale căilor respiratorii inferioare la copii. *Pediatr Infect Dis J,* 1995;14:484-90.

Nombrera LJA, Acuña GR, Navarro MH și colab. Două cazuri de abces infantil în pediatrie: analiză clinică. *Rev Chil Ped,* 2001;72:128-34.

Palavecino E, Appelbaum P, Jacobs M. *Streptococcus pneumoniae* rezistent la antibiotice: aspecte microbiologice și clinice. *Rev Chil Infect,* 1997;14:7-27.

Patradoon-Ho P, Fitzgerald DA. Abcesul pulmonar la copii. *Pediatr Respir Rev* , 2007;8:77-84.

Puligandla PS, Laberge JM. Infecții respiratorii: pneumonie, abces pulmonar și empiem pulmonar. *Semin PediatrSurg,* 2008;17:42-52.

Stronge Ch, Sahn SA. Perspectiva clinicianului asupra revărsatelor parapneumonice și a empiemului. *Chest,* 1993;103:259-61.

Tan QT, Selheimer DK, Kaplan SL. Abces pulmonar pediatric: tratament clinic și rezultate. *Pediatr Infect Dis J,* 1995;14:51-5.

CAPÍTULO 35

Pneumonia cauzată de anaerobi

Dra. María Elena Vargas Mosso

Conținut

- 1. Istoric
- 2. Definiţie
- 3. Epidemiologie
- 4. Etiologie
- 5. Fiziopatologie
- 6. Patogenie
- 7. Tablou clinic
- 8. Complicații
- 9. Diagnostic
  - 9.1 Laborator
    - 9.1.1 Metode și metode de cultivare
  - 9.2 Serologic
  - 9.3 Radiologic
  - 9.4 Alte studii
- 10. Diagnostic diferențial
- 11. Tratament
- 12. Prognoză
- 13. Caz clinic
- 14. Concluzii
- Literatură

1. ISTORIE

Bacteriile anaerobe sunt destul de comune și nu reprezintă în sine o descoperire semnificativă. În 1897, Veillon și Zubert au susținut tehnici de cultivare a bacteriilor anaerobe, motiv pentru care a fost numită „flora Veillon". În 1904, Guillemont și colab. au raportat studii asupra pleureziei putride care au arătat bacterii în frotiu, dar care nu au crescut în culturi de rutină (în medii aerobe) sau au prezentat forme improbabile care au crescut în medii speciale strict anaerobe (Veillon și Zubert). Acești autori au propus în aceeași lucrare că aspirația și pneumonia preced pleurezia.

În 1920, unul din trei pacienți cu abcese pulmonare a decedat. Smith a postulat că aspirația bacteriilor orale a fost mecanismul infecției. El a observat că bacteriile găsite în pereții abceselor pulmonare la autopsie semănau cu bacteriile observate în șanțul gingival.

2. DEFINIŢIE

- *Pneumonită anaerobă simplă.* Aceasta se prezintă cu caracteristicile clinice tipice oricărei pneumonii și radiologic prezintă un model alveolar unilateral sau bilateral. Aspirațiile mari trebuie diferențiate de sindromul de aspirație, în care afectarea chimică este predominantă (sindromul Mendelson).
- *Pneumonie necrozantă.* Similară cu cea anterioară și care prezintă, de asemenea, zone de model distructiv sau cavitații în cadrul modelului alveolar, în număr variabil, dar multiplu.
- *Abces pulmonar.* Aceasta este de obicei o progresie a - pneumoniei necrozante, în care mai multe zone cu model distructiv se îmbină într-o singură cavitate mai mare. Empiema este prezența materialului purulent în spațiul pleural.

3. EPIDEMIOLOGIE

Pneumoniile anaerobe sunt a doua cea mai frecventă cauză de pneumonie dobândită în comunitate. Acestea apar prin aspirație.

Incidența anuală a pneumoniei la copiii sub cinci ani este de 34 până la 40 la 1.000 de locuitori în Europa și America de Nord, mai mare decât în orice altă etapă a vieții.

I Cuadro 35-1. Clasificación de anaerobios no esporulados (Palma Beltrán)

Bacilos gramnegativos	*Cocos gramnegativos*	*Cocos grampositivos*
Bacteroides Fusobacterium *Leptotrichia Propionibacterium Eubacterium* *Bifidobacterium Lactobacillus*	*Veillonella*	*Streptococcus Peptococcus Peptostreptococcus*

viață, cu excepția, poate, a adulților cu vârste cuprinse între 75 și 80 de ani. În țările în curs de dezvoltare, pneumonia nu este doar mai frecventă decât în Europa și America de Nord, ci este și mai severă și reprezintă principala cauză de deces la copii.

În Mexic, pneumonia este principala cauză de deces și spitalizare în pediatrie, afectând în principal nou-născuții , sugarii și copiii malnutriți. Există patru modele de infecție: pneumonita simplă, pneumonita necrozantă, abcesul pulmonar și empiem pulmonar. Acestea sunt afecțiuni progresive, cu excepția empiemului pulmonar, care poate fi asociat cu oricare dintre fazele anterioare (deși este mai frecvent asociat cu pneumonia necrozantă și abcesul).

Unii copii prezintă un risc mai mare decât în mod normal de pneumonie și de recurență a acesteia. Următoarele afecțiuni predispun sugarii și copiii mici:

- Sistem imunitar afectat.
- Leucemie.
- Infecția cu virusul sincițial respirator (VSR).
- Tulburarea de reflux gastroesofagian.
- Defecte congenitale ale inimii sau plămânilor.
- Anomalii în coordonarea musculară a gurii și gâtului (tulburări ale mecanismului de înghițire).
- Astm.
- Anumite tulburări genetice, cum ar fi anemia falciformă, fibroza chistică și sindromul Kartagener, duc la o funcționare defectuoasă a ciliilor care căptușesc căile respiratorii.

4. ETIOLOGIE

Anaerobele sunt bacterii care necesită o tensiune redusă a oxigenului pentru creștere. Acestea nu cresc la suprafața mediilor de cultură în atmosfere normale de aer (aerobioză) sau în medii cu 10% CO2 (microaerofilie). Cresc doar în *atmosfere anaerobe* cu 5 până la 10% H2 , 5 până la 10% CO2 și 80 până la 90% N2 . Bacteriile anaerobe constituie majoritatea florei normale a pielii, mucoaselor și tractului intestinal.

În schimb, fenomenul de anaerobioză microbiană în organismul gazdă depinde de variațiile concentrației de oxigen prezente în țesutul sau organul care conține populația microbiană anaerobă respectivă . Astfel, orice factor care reduce potențialul de oxidare-reducere (ischemie, strivirea țesuturilor etc.) sau exacerbează activitatea unei flore microbiene comensale anaerobe sau microaerofile (datorită prezenței bacteriilor consumatoare de oxigen) va crea un microclimat anaerob patologic.

Microorganismele anaerobe neformatoare de spori sunt clasificate în bacterii și coci, gram-pozitivi sau gram-negativi (Palma Beltrán), așa cum se poate observa în Tabelul 35-1. În plus, anaerobii neformatori de spori trăiesc la om, în diferite locuri și în concentrații mari (Tabelul 35-2 [Palma Beltrán]).

Leziunile sunt aproape întotdeauna însoțite de afectare orofaringiană prealabilă, cu predominanță la pacienții cu afecțiuni dentare precare și numeroase focare septice.

I Cuadro 35-2. Gérmenes anaerobios no esporulados. Concentraciones en el ser humano (Palma Beltrán)

Sitio	*Concentración por ml*	*Relación anaerobios/aerobios*
Boca		
Saliva	10_6-10_8	3-10 a 1
Placa dentaria	10_9-10_{1°	1 a 1
Encía	10^{11}-10^{12}	100-1 000 a 1
Tubo digestivo		
Estómago-íleon	10_6-10^7	1 a 1
Colon	10^{11}-10^{12}	100-1 000 a 1
Genitales femeninos		
Vagina	10^6-10^8	5-10 a 1

Cuadro 35-3. Anaerobios encontrados en las infecciones pleuropulmonares (neumonía por aspiración, abscesos pulmonares, empiema)

Bacilos gramnegativos	*Cocos gramnegativos*
Prevotella y Porphyromonas pigmentadas; p. ej: *Prevotella melaninogenica, P. intermedia, Porphyromonas endodontalis* (pigmentada y no pigmentada)	Especies de *Veillonella*
No pigmentados sensibles a la bilis; p. ej., *Prevotella oris y P. buccae*	Bacilos grampositivos
Bacteroides urealitycus	Especies de *Actinomyces*, formas filamentosas
Campylobacter gracilis (microaerófilo)	Especies de *Eubacterium* (anaerobios delicados)
Bacteroides (grupo B, *fragilis),* resistente a la bilis	Especies de *Clostridium* formador de esporas
Fusobacterium nucleatum	Cocos grampositivos
Fusobacterium necroforum	Especies de *Peptostreptococcus* *Streptococcus viridans* (facultativos y microaerofílicos)

Tomado de Jousimies-Somer HR. Manual of Clinical Microbiology. 7a ed., Washington DC 1999; 302.

Etiologia corespunde florei anaerobe a orofaringelui și a sinusurilor paranazale (Tabelul 35-3).

Anatomia arborelui bronșic determină predominanța - plămânului drept față de cel stâng în boală (Tabelul 35-4).

5. FIZIOPATOLOGIE

Pneumonita anaerobă este o pneumonie necrozantă care se dezvoltă într-un abces în decurs de șapte până la zece zile. Un inocul bacterian din șanțul gingival ajunge la tractul respirator inferior, iar infecția începe deoarece bacteriile nu răspund la apărarea imună a pacientului. Aceasta duce la pneumonită anaerobă.

Aspirația și progresia ulterioară către necroza tisulară în decurs de șapte până la 14 zile, rezultând în formarea abceselor pulmonare. Alte mecanisme pentru formarea abceselor pulmonare includ bacteriemia și endocardita valvei tricuspide, cauzate de embolia septică la nivelul plămânului. Microbiologia abceselor pulmonare anaerobe se recuperează la 89% dintre pacienți. Un studiu din 1974 realizat de Bartlett și colab. a raportat că 46% dintre pacienții cu abcese pulmonare aveau doar anaerobi izolați din culturi de spută, în timp ce 43% dintre pacienți aveau un amestec de anaerobi și aerobi. Cei mai comuni anaerobi sunt *Peptostreptococcus,* speciile Fusobacterium Bacteroides *și* streptococul microaerofil (Fig. 35-1; vezi inserția color).

6. PATOGENIE

I Cuadro 35-4. Agentes causales de neumonía

Adquirida en la comunidad	*Hospitalaria*
Anaerobios obligados *Fusobacterium* spp *Bacteroides* spp *Prevotella* spp *Porphyromonas* spp *Peptostreptococci* spp	**Anaerobios obligados** *Fusobacterium* spp *Bacteroides* spp *Prevotella* spp *Porphyromonas* spp *Peptostreptococci* spp
Aerobios facultativos *Streptococcus pneumoniae* **Raros** *Klebsiella pneumoniae Staphylococcus aureus*	**Aerobios facultativos** *Staphylococcus aureus Klebsiella pneumoniae Proteus* sp *Pseudomonas* sp *Serratia* sp *Escherichia coli*

Există patru mecanisme patogene de bază:

1. Aspirația de material din orofaringe. Sunt implicați doi factori:
   - Afectarea conștienței: alcoolism, dependență de droguri sau ambele, comă, traumatisme craniene, anestezie, convulsii; tulburări neurologice și tulburări de deglutiție ulterioare; mecanisme care modifică deglutiția din cauza tumorilor sau diverticulilor esofagieni.
   - Igienă orală deficitară: pioree alveolodentară sau - abcese parodontale.
2. Patologie subiacentă a parenchimului pulmonar, cum ar fi carcinomul bronhogen sau bronșiectazia.
3. Însămânțare hematogenă dintr-un focar de supurație abdominală.
4. Extensie transdiafragmatică directă, în principal dintr-un abces subfrenic.

7. TABLOUL CLINIC

Semnele clinice ale infecțiilor anaerobe sunt de obicei localizate în apropierea suprafețelor mucoase, cu necroză tisulară și formare de abcese. Aminele volatile și acizii grași cu lanț scurt produși de bacteriile anaerobe sunt cauza mirosului neplăcut prezent în răni sau secreții. Formarea de gaze în leziuni este mai puțin specifică, cu excepția prezentării clasice a mionecrozei clostridiene sau a gangrenei gazoase. Infecțiile cauzate de anaerobi pigmentați , cum ar fi *Porphyromonas* sau *Prevotella,* pot produce decolorarea neagră a secrețiilor. Cu excepția pneumoniei simple, evoluția clinică este de obicei insidioasă și adesea cronică. Perioada de incubație poate fi de până la o săptămână. Tabloul clinic constă de obicei în febră prelungită, tuse, dispnee, dureri în piept și spută purulentă, adesea cu miros neplăcut. Hemoptizia nu este foarte frecventă. Când se întâmplă acest lucru și în absența factorilor de risc, trebuie suspectată pneumonia necrozantă sau un abces pulmonar distal de o obstrucție bronșică. O treime dintre pacienți prezintă pierdere în greutate.

8. COMPLICAȚII

Abcese recurente, empiem cronic, bronșiectazii sau alte infecții piogene cronice. Rata mortalității pentru pacienții cu imunosupresie preexistentă sau obstrucție bronșică duce la dezvoltarea unui abces pulmonar în 75% din cazuri (Pohlson, 1985). Un studiu retrospectiv (Hirshberg, 1995) a raportat că rata generală a mortalității pentru abcesele pulmonare cauzate de bacterii mixte gram-pozitive și gram-negative este de aproximativ 20%. Aceste afecțiuni sunt mai frecvente la pacienții adulți în vârstă din cauza incidenței crescute a bolii parodontale și a prevalenței mai mari a microaspirației.

9. DIAGNOSTIC

9.1 Laborator

Hemoleucograma arată leucocitoză cu neutrofilie. Sputa nu este diagnostică pentru infecțiile pulmonare anaerobe. Cu toate acestea, este indicativă dacă sunt prezente leucocite polimorfonucleare abundente și pleomorfism bacterian. Diagnosticul microbiologic trebuie efectuat folosind probe obținute din alte surse decât tractul orofaringian, cum ar fi aspirația transtraheală, bronhoscopia cu prelevare de probe printr-un cateter protejat, aspirația transtoracică sau toracenteza dacă este prezent revărsat pleural. Probele trebuie trimise prompt pentru analiză în medii adecvate pentru anaerobi.

9.1.1 Metode și medii de cultură

Cele mai frecvent utilizate metode sunt:

- Anaerobă sau borcan de bere.
- Cameră anaerobă.
- Tuburi anaerobe.

Mediile trebuie să fie proaspete sau proaspăt preparate, reduse și pre-reduse.

9.2 Serologie

Se bazează pe tehnici de detectare a anticorpilor, cum ar fi aglutinarea, hemaglutinarea pasivă și imunofluorescența, precum și pe metode de radioimunoanaliză și electroforeză atât pentru anticorpi, cât și pentru antigeni, care par să prezinte rezultate promițătoare în diagnosticul infecțiilor bacteriene anaerobe. Cu toate acestea, având în vedere eterogenitatea antigenică a tulpinilor, experiența este încă limitată.

9.3 Radiologic

- *Pneumonită simplă. Model alveolar* unilateral sau - bilateral.
- *Pneumonie necrozantă.* Model alveolar în aceeași locație cu multiple zone de mic model distructiv în interior.
- *Abces pulmonar.* Cavitație cu pereți groși, localizată în principal în zonele de declin gravitațional, cu un nivel aero-lichid în interior, care poate conține și material solid de țesut necrotic.
- *Empiem.* Revărsat pleural, frecvent loculat și cu o distribuție atipică. Dacă există un nivel hidroaerogen, trebuie suspectată o fistulă bronhopleurală sau *B. fragilis* și *C. perfringens* ca etiologie (fig. 35-2 și 35-3).

9.4 Alte studii

Bronhoscopia cu fibră optică trebuie efectuată pentru a îndepărta corpii străini din căile respiratorii dacă istoricul medical sau radiologia sugerează acest lucru și ori de câte ori se suspectează un carcinom subiacent (hemoptizie, febră nesemnificativă, număr scăzut de leucocite, rezoluție lentă și absența factorilor de risc). Toracocenteza este indicată în cazurile de revărsat pleural.

10. DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

Alte microorganisme care pot provoca uneori abcese pulmonare includ *Staphylococcus aureus,* Streptococcus pyogenes, *Streptococcus pneumoniae* (rar), *Klebsiella pneumoniae, Haemophilus influenzae* și bacili gram-negativi.

Fig. 35-2. Revărsat pleural drept.

Alți agenți patogeni care pot provoca, de asemenea, abcese pulmonare includ paraziți *(Paragonimus, Entamoeba),* fungi *(Aspergillus,* Cryptococcus, *Histoplasma, Blastomyces, Coccidioides)* și actinomicoza. Cavitația asociată cu cancerul pulmonar, empiemele, veziculele infectate, leziunile pulmonare congenitale infectate, cum ar fi chisturile bronhogene, hematoamele pulmonare, herniile hiatale, granulomatoza Wegener sau alte vasculite, infarctele pulmonare, sarcoidoza cavitară și tuberculoza cavitară.

11. TRATAMENT

- *Clindamicină.* Este tratamentul de elecție în doze de 900 până la 1800 mg/zi la adulți și 40 mg/kg/zi la copii, împărțite în patru doze; principalul său dezavantaj este că nu traversează bariera hematoencefalică.

Fig. 35-3. Empiem cu nivel hidroaerodină din cauza unui abces pulmonar.

- *Penicilină.* Majoritatea anaerobelor sunt sensibile la peniciline, cu excepția *Bacteroides fragilis* , un producător de beta-lactamază, pentru care nu sunt recomandate; doza la copii este de 100.000 până la 300.000 UI/kg/zi, împărțită în șase doze.
- *Metronidazol* . Este activ împotriva majorității anaerobilor, în principal împotriva *Bacteroides fragilis;* doza la copii este de 40 mg/kg/zi pe cale orală și 30 mg/kg/zi intravenos.
- *Cefalosporine* . Acestea au un spectru de activitate - similar cu penicilina, dar comparate gram cu gram, sunt active doar în proporție de 25%.
- *Ureidopeniciline.* Azlocilina și mezlocilina au acțiune - împotriva *Bacteroides fragilis* , iar ticarcilina împotriva speciilor de *Peptostreptococcus, Clostridium, Actinomyces , Propionibacterium* și *Arachnia.*

Perioada de tratament este determinată de criterii clinice (febră), constatări de laborator (dispariția leucocitozei) și închiderea sau vindecarea cavității (de obicei șase până la opt săptămâni). Intervenția chirurgicală era indicată anterior pentru abcese; cu toate acestea, acum este controversată și este luată în considerare doar pentru abcesele distale de fenomenele obstructive (cu condiția ca această obstrucție să poată fi rezolvată curativ) și pentru complicațiile abcesului, cum ar fi fistula bronhopleurală provenită din abces, hemoptizia masivă sau o stare toxică incontrolabilă cu progresie a bolii. În aceste cazuri, prima opțiune este plasarea unui tub toracic Monaldi. Confirmarea empiemului necesită plasarea unui tub toracic pe lângă terapia cu antibiotice.

12. PROGNOZĂ

Abcesul pulmonar a fost o boală devastatoare în era pre-antibiotică, când 33% dintre pacienți mureau și 33% dintre cei care se recuperau dezvoltau afecțiuni precum abcese recurente , empiem cronic, bronșiectazie sau alte infecții piogene cronice. În perioada post-antibiotică, penicilinele și tetraciclinele au redus mortalitatea. Deși chirurgia de rezecție a fost adesea considerată o opțiune de tratament în trecut, rolul său a diminuat considerabil în timp, deoarece majoritatea pacienților cu abces pulmonar răspund la terapia prelungită cu antibiotice.

În ultimul deceniu al secolului al XX-lea, se pare că a existat o creștere a incidenței infecțiilor anaerobe neonatale. Poate că îmbunătățirile tehnicilor de cultură și o mai bună înțelegere și clasificare a acestor specii vor permite un tratament mai rapid.

13. CAZ CLINIC

Nou-născut la termen, la 39 de săptămâni de gestație, dintr -o sarcină care a evoluat normal. Nașterea vaginală a fost fără complicații. Ruptura de membranele a avut loc în timpul travaliului. Lichidul amniotic era colorat cu meconiu și mirositoare. Scorurile Apgar au fost de 7 la 1 minut și de 9 la 5 minute. Greutatea la naștere a fost de 2450 g. Imediat după naștere, sugarul s-a prezentat cu detresă respiratorie (scor Silverman de 5), paloare, gemeți, o frecvență cardiacă de 150 bpm și tensiune arterială de 60/36 mmHg. O radiografie toracică a arătat câmpuri pulmonare și siluetă cardiacă normale. Numărul de leucocite, diferențialul sanguin și numărul de trombocite au

fost normale. Hemoglobina a fost de 15 g/dl; PCR a fost de 41. Echilibrul acido-bazic și biochimia au fost normale. Au fost obținute hemoculturi și culturi periferice, și s-a inițiat tratament antibiotic cu ampicilină și gentamicină. Aglutinarea streptococului de grup B în urină a fost negativă.

Nou-născutul a continuat să prezinte tahipnee superficială și instabilitate hemodinamică, așa că dopamina a fost administrată prin perfuzie. Saturația transcutanată de oxigen a fost mai mare de 90%, cu un FiO_2 de 0,3. La o vizită de urmărire la 12 ore după naștere, a prezentat leucocitoză și o deplasare marcată la stânga (9 mielocite, 36 neutrofile bandă și 46 neutrofile segmentate), cu o scădere a hemoglobinei la
12.1 g/dl. CRP a crescut la 107 mg/dl. O radiografie toracică a arătat un model interstițial difuz, compatibil cu pneumonia. S-a efectuat o puncție lombară, care a fost normală. Necesarul de oxigen a crescut la 0,4 l /min pentru a menține o saturație adecvată de oxigen. Au fost transfuzate concentrate de globule roșii, iar pacienta a rămas stabilă clinic. O hemocultură a evidențiat dezvoltarea unui anaerob identificat ca *B. capillosus,* rezistent la ampicilină și gentamicină. Tratamentul cu antibiotice a fost schimbat la vârsta de 48 de ore la clindamicină în doze standard timp de 10 zile. *B. capillosus a crescut* în tamponul ombilical al culturilor periferice colectate la naștere ; restul au fost negative. Cultura din lichidul cefalorahidian (LCR) a fost negativă. Fetița a fost externată la vârsta de două săptămâni fără complicații.

14. CONCLUZII

Anaerobii sunt a doua cauză cea mai frecventă a pneumoniei comunitare. Acestea apar prin aspirație. Diagnosticul este clinic și radiologic. Cea mai clasică manifestare a acestui tip de pneumonie este subacută, cu febră intermitentă urmată de o tuse productivă, profuză, cu miros urât. Trebuie obținute hemoculturi, iar culturile din spută trebuie efectuate cu colorație Gram sugestivă și culturi negative.

În general, infecția este polimicrobiană, cu o asociere de *Streptococcus* sp., microaerofile și anaerobi producători de beta-lactamaze, care cauzează rezistență la antibiotice. Tratamentul în acest caz este clindamicină sau penicilină plus metronidazol sau beta-lactameze cu inhibitori de beta-lactamază, carbapeneme și chinolone de generația a treia.

LITERATURĂ

Bartlett JG, Dowell SF, Mandell LA, File TM, Musher DM. Ghiduri practice pentru gestionarea pneumoniei dobândite în comunitate la adulți. *Clin Infec Dis,* 2000;31:347-82.

Bartlett JG, Finegold JM. Infecții pleuro-pulmonare anaerobe. *Medicine ,* 1972;51(6):413-18.

Bartlett JG, Gorbach SL, Zally FP, Finegold JM. Bacteriologie și tratament al abcesului pulmonar primar. *Am RevResp Dis,* 1974;109:510-15.

Bartlett JG. Finegold JM. Infecții anaerobe ale plămânilor și spațiului pleural . *Am Rev Resp Dis* , 1974;110:56-60.

Brook I. Bacteriemie cauzată de bacterii anaerobe la nou-născuți. *J Perinatal,* 1990;10:351-356.

Chan EY, Ruest A, Meade MO, Cook DJ. Decontaminarea orală pentru prevenirea pneumoniei la adulții ventilați mecanic: revizuire sistematică și meta-analiză. *BMJ,* 26 martie 2007.

Fang GD, Fine M, Orloff J, *și alții.* Etiologii noi și emergente pentru pneumonia dobândită în comunitate cu implicații pentru terapie: un studiu multicentric prospectiv a 359 de cazuri. *Medicine* (Baltimore), 1990;69:307-16.

Finegold SM. Absceso de Pulmón. Mandell GL, Benett JE. Principii și practică de boli infecțioase. Ed. Panamericana, 2000; 588-592.

Iglesias EG, Anso OS, *și colab.* Sepsis neonatal prin anaerobios *Bacteroides ca pillosus. An Esp Pediatr,* 2002;56:189-190.

Kirby BD, George WL, Sutter VL, Citron DM, Finegold SM. Bacili anaerobi gram-negativi: rolul lor în infecție și modele de susceptibilitate la agenți antimicrobieni. I. Specii de Bacteroides puțin cunoscute. *Rev Infect Dis* , 1980;2:914-951.

Muñoz Marti JR. Pneumonie dobândită în comunitate. Note despre bolile infecțioase. Boli infecțioase. Note medicale. www.portalesmedicos.com .

Murray P, Baron EJ. Manual de Microbiologie Clinică. Ediția a 7-a. Amer Soc Microbiol, 1999; 54-8.

Niederman MS, Bass JB Jr., Campbell GD *și alții.* Ghiduri pentru tratamentul inițial al adulților cu pneumonie dobândită în comunitate: diagnostic , evaluarea severității și terapie antimicrobiană inițială. *Am Rev Respir Dis,* 1993;148:1418-26.

Noel GJ, Laifer DA, Edelson PJ. Bacteriemia anaerobă într-o unitate de terapie intensivă neonatală: o experiență de optsprezece ani. *Ped Infect Dis J,* 1988;7:858-862.

Torales Torales AN, Del villar JP, Gavidia López LJ. Infectología Clínica Pe - diátrica González SN. 7a ed. McGraw-Hill, 2004:411-22.

Yohannan MD, Vijayakumaran E, Remo C, Al Mofada S. Congenital pneumonia and early neonatal septicemia due to bacteroides fragilis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis,* 1992;11:472-473.

CAPÍTULO 36

Pneumonie dobândită în spital

Dr. José Luis Castañeda Narváez / MC Hilda G. Hernández Orozco /
Dr. Jennia Joanna Acebo Arcentales

Conținut

- 1. Definiție
- 2. Epidemiologie
- 3. Etiologie
- 4. Fiziopatologie
- 5. Diagnostic
- 6. Tratament
  - 6.1 Tratament pneumoniei severe dobândite în spital asociate cu ventilație mecanică
    - 6.1.1 Pneumonia asociată ventilatorului precoce, fără factori de risc
    - 6.1.2 Pneumonia asociată ventilatorului cu factori de risc sau târziu
  - 6.2 Durata tratamentului cu antibiotice
  - 6.3 Situații speciale
    - 6.3.1 Pneumonia asociată ventilatorului cauzată de *Staphylococcus aureus* rezistent meticilină
  - 6.4 Controale în timpul tratamentul pneumoniei nosocomiale
    - 6.4.1 Evaluarea evoluției clinice
    - 6.4.2 Supraveghere microbiologică pentru detectarea apariției tulpinilor multirezistente sau a unor noi agenți patogeni rezistenți la antibioticele administrate
- 7. Caz clinic
- Literatură

1. DEFINIŢIE

Pneumonia nosocomială este definită ca pneumonia care apare la 48 de ore sau mai mult după internarea pacientului în spital, excluzând orice infecție care se afla în perioada de incubație la momentul internării. O perioadă de cinci zile este utilizată ca punct limită pentru a determina dacă este vorba de pneumonie cu debut precoce sau tardiv.

Pneumonia nosocomială asociată ventilatorului constă într-o infecție a căilor respiratorii care apare la 48 până la 72 de ore după intubație.

Pentru supravegherea epidemiologică a pneumoniei nosocomiale, uniformitatea criteriilor de diagnostic este esențială. Prin urmare, definiția cazului este revizuită, considerând pneumonia nosocomială ca fiind o infecție a tractului respirator inferior cu semne clinice și radiografie toracică compatibile cu pneumonia. Standardul oficial mexican PROY-NOM-045-SSA2-2004 pentru supravegherea epidemiologică , prevenirea și controlul infecțiilor nosocomiale definește pneumonia ca prezența a patru criterii: 1) febră, hipotermie sau distermie; 2) tuse; 3) spută purulentă sau drenaj purulent printr-un tub endotraheal care, la o examinare microscopică uscată slabă, prezintă <10 celule epiteliale și >20 leucocite pe câmp; și 4) radiografie toracică care prezintă pneumonie și identificarea unui microorganism patogen în spută, secreția endotraheală sau hemocultură.

2. EPIDEMIOLOGIE

Pneumonia nosocomială la adulți reprezintă 10 până la 15% din totalul infecțiilor nosocomiale și este a doua cea mai frecventă infecție după infecțiile tractului urinar; riscul de a contracta pneumonie nosocomială este de aproximativ 8,6 la 1.000 de internări. Incidența crește semnificativ în unitățile de terapie

intensivă, unde a fost raportată ca fiind principala cauză a acestui tip de infecție la 12 până la 29% dintre pacienți și la 25 până la 70% dintre cei care necesită intubație mecanică. Mortalitatea poate depăși 50%, dar atunci când se stabilește dacă decesul este cauzat direct de pneumonie, aceasta poate fi redusă la 30%. Incidența crescută a pneumoniei nosocomiale este determinată de factori precum boala de bază, calea de pătrundere a agenților patogeni, proceduri invazive precum intubația și așa mai departe.

Factorii care cresc riscul de a dezvolta pneumonie , așa cum s-a demonstrat în unele studii, includ: sexul feminin, spitalizarea mai mult de 14 zile, internarea în spital în luna anterioară debutului simptomelor, utilizarea de antibiotice în ultimele două luni, bolile cardiorespiratorii asociate și coexistența semnificativă, infiltratele pulmonare bilaterale și prezența semnelor de detresă respiratorie, pe lângă intubația orotraheală. Diverșii factori care determină prezența, severitatea și mortalitatea pneumoniei nosocomiale pot fi identificați ca dependenți de factori legați de pacient, factori legați de infecție și factori legați de intervenție.

Prezența pneumoniei nosocomiale prelungește spitalizarea cu patru până la nouă zile și crește semnificativ costurile tratamentului. În pediatrie, diverse studii au arătat că până la 10% dintre copiii internați în spitalele din Mexic vor dobândi pneumonie nosocomială (PN) în timpul spitalizării. Pneumonia nosocomială și bacteriemia nu au fost identificate doar ca prima și a doua cauză principală de infecție nosocomială la copii, dar ambele cauzează și o mortalitate foarte ridicată.

Bacteriemia și pneumonia nosocomială sunt, datorită frecvenței și mortalității lor, principalele infecții non-socomiale care afectează copiii mexicani, iar utilizarea cateterelor intravenoase și a ventilației mecanice sunt principalii factori de risc recunoscuți pentru dezvoltarea lor.

În țări precum Mexicul, pneumonia nosocomială este o problemă majoră de sănătate, cu o incidență între 16% și 29% și o rată a mortalității de 20% până la 70%. Este adesea asociată cu pacienți cu sistem imunitar compromis și cu cei supuși unor proceduri invazive. La pacienții internați în unități de terapie intensivă, riscul de a contracta infecții nosocomiale variază între 10% și 25%.

La Institutul Național de Nutriție, între 1991 și 1996, ratele procentuale ale pneumoniei nosocomiale au variat între 9,3 și 18,9 la 100 de externări. Agentul etiologic predominant a fost *P. aeruginosa,* reprezentând 35,1% din izolate, urmat în proporții mai mici de *E. coli, Candida* spp., stafilococi coagulazo-negativi și *E. cloacae.*

Prevalența pneumoniei nosocomiale într-un studiu multicentric efectuat în 21 de spitale pediatrice din Mexic a arătat o frecvență de 25%. Incidența pneumoniei nosocomiale asociate ventilatorului în unitățile pediatrice a crescut din cauza utilizării sporite a procedurilor invazive și a patologiei subiacente a pacientului. În 2001, un studiu a raportat 28 de cazuri la 1.000 de zile de ventilație.

Din 1999 până în 2007, pneumonia nosocomială la Institutul Național de Pediatrie a fost al doilea cel mai frecvent tip de infecție nosocomială, cu excepția perioadei 2000-2001, când s-a clasat pe primul, respectiv al treilea loc. Incidența pneumoniei a variat între 14,1% și 23,97%, așa cum se arată în Figura 36-1. În 2007, pneumonia asociată ventilatorului a avut rate lunare între 1,36 și 4,88 la 1.000 de zile de ventilație.

3. ETIOLOGIE

Etiologia pneumoniei nosocomiale a fost cel mai frecvent asociată cu bacterii gram-negative, în special *Klebsiella - pneumoniae* (18%), *Pseudomonas aeruginosa* (16%), *Escherichia coli* (12%), *Enterobacter* (8%), *Serratia* (7%), *Proteus* (6%), *Haemophilus influenzae* (4%), aerobi gram-pozitivi (17%), *Streptococcus pneumoniae* (11%), *Staphylococcus aureus* (6%), anaerobi gram-negativi (3%), *Acinetobacter* (4%) și *Staphylococcus epidermidis* (2%). La copii, până la 14% din cazuri au fost asociate cu infecții virale (4%). Este important de reținut că până la 40% din pneumoniile nosocomiale din unitățile de terapie intensivă sunt cauzate de flora polimicrobiană. În spitalele participante la NNIS (*Sistemul Național de Supraveghere a Infecțiilor Nosocomiale*), 50% dintre bacteriile recuperate au fost *Pseudomonas aeruginosa* , *Enterobacter* spp., *Klebsiella pneumoniae* , *Escherichia coli* , *Serratia marcescens* și *Proteus* ; 16% au fost *Staphylococcus aureus* , iar 6% au fost *Haemophilus influenzae* . *Ciupercile (Candida)* au fost găsite în 4% din cazurile din acest studiu.

Etiologia pneumoniei asociate ventilatorului mecanic în Mexic este puțin înțeleasă, parțial din cauza dificultății de a stabili un diagnostic și a lipsei unor protocoale specifice de supraveghere epidemiologică. Bacteriile Gram-negative au fost principalii agenți implicați; atât *Klebsiella pneumoniae,* cât și *Pseudomonas* sp. au fost identificate ca agenți care colonizează copiii supuși ventilației mecanice în unitățile de terapie intensivă. Acest lucru este legat de informațiile despre germenii izolați din culturile traheale la pacienții cu pneumonie asociată ventilatorului mecanic, precum și de ceea ce s-a întâmplat în focarele de pneumonie asociată ventilatorului mecanic.

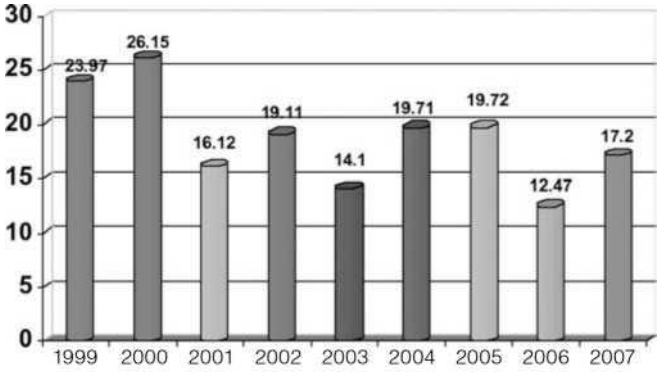


Fig. 36-1. Frecuencia de neumonía nosocomial en el Instituto Nacional de Nutrición, de 1999 al 2007.

Pneumonia nosocomială (NPP) a fost o cauză frecventă a pneumoniei asociate cu pneumonia asociată ventilatorului (VAP), în care enterobacteriaceele Gram-negative au fost agenții patogeni implicați. Se crede că pacienții aflați sub ventilație mecanică devin colonizați de flora proprie a spitalului, reflectând potențiale eșecuri în măsurile preventive sau în dezinfecția și sterilizarea echipamentelor respiratorii. Mortalitatea prin pneumonia nosocomială este cauzată în principal de *Staphylococcus aureus* rezistent la meticilină (MRSA) și de bacili Gram-negativi nefermentanți. Controlul răspândirii MRSA rămâne o provocare semnificativă; pentru succes, cei mai importanți factori sunt programele de identificare, precauțiile în contactul cu pacienți colonizați cu MRSA și utilizarea adecvată a antimicrobienelor. Până în prezent, terapia standard a fost glicopeptidele, dar, în ciuda *activității lor in vitro,* mortalitatea la pacienții tratați cu această terapie este ridicată din cauza penetrării slabe a glicopeptidelor în plămâni.

Colonizarea pe termen scurt, tranzitorie, de către bacterii enterice gram-negative la persoanele sănătoase este scăzută, sub 10%, dar la persoanele cu boli sistemice moderate, colonizarea crește la 35% și până la 75% la pacienții în stare critică. Prin urmare, colonizarea gram-negativă și pneumonia nosocomială pot coexista. Aspirația masivă este o cauză mai puțin frecventă de colonizare, dar atunci când apare, poate include material din orofaringe, precum și conținut gastric și esofagian. Aceste evenimente apar mai des atunci când există un reflex de vomă alterat, o modificare a nivelului de conștiență, în timpul intubării endotraheale, cu utilizarea unui tub nazogastric și în bolile esofagiene. Aspirația de aerosoli contaminați este cauza infecțiilor cu *Legionella,* unele virusuri, *Mycobacterium tuberculosis* și ciuperci, în special în timpul ventilației mecanice care utilizează sisteme de umidificare contaminate. Contaminarea hematogenă din locuri îndepărtate este o cauză semnificativă în perioada postoperatorie și la pacienții cu catetere și catetere urinare. Agenții etiologici, prezentați în Tabelul 36-1, au fost identificați în funcție de momentul debutului pneumoniei.

4. FIZIOPATOLOGIE

Pentru ca pneumonia nosocomială să apară, trebuie să fie prezente următoarele condiții: în primul rând, un pacient susceptibil cu unul sau mai mulți dintre factorii de risc menționați anterior; în al doilea rând, un inocul de bacterii virulente cu un mecanism care permite pătrunderea sa în plămâni; și, în final, microorganismele să depășească mecanismele locale de apărare și să genereze un răspuns inflamator. Bacteriile pot ajunge în plămâni prin inhalare, diseminare hematogenă, aspirație sau ambele, deși aspirația este cea mai frecventă cauză.

Originea bacteriilor sau a altor microorganisme poate fi endogenă sau exogenă. Recent au fost descrise mai multe mecanisme, cum ar fi translocația bacteriană prin tractul gastrointestinal, contaminarea ascendentă a tractului până la orofaringe și inhalarea masivă de germeni.

sunt cauzate de echipamente contaminate (cum ar fi *Pseudomonas)* și de diseminarea hematogenă a infecțiilor la distanță. Majoritatea pneumoniilor nosocomiale, așa cum s-a menționat anterior, apar ca urmare a aspirării bacteriilor prezente în orofaringe sau stomac. Aspirația apare la 70% dintre pacienții

Cuadro 36-1. Etiología de las neumonías nosocomiales

Neumonías tempranas: <5 días
- Flora comunitaria:
  - *S. pneumoniae:* 5 a 2 0%
  - *H. influenzae:* 5 a 1 5%

Neumonías tardías: >5 días
- Bacilos gramnegativos aerobios: 20 a 60% *P.*
  - *aeruginosa Acinetobacter* spp
  - *Enterobacter* spp *K. pneumoniae*
  - *S. marcenses*
  - *E. coli*
- Vírus: 0 a 5%
- Hongos: 0 a 5%

Neumonías tempranas y tardías
- *S. aureus:* 20 a 40%
- Anaerobios: 5%
- *Legionella pneumophila:* 0 a 2 0%

Neumonías polimicrobianas: 13 a 54%

Neumonías sin agente: 0 a 50%

Modificado de Martínez M, Serra J. Neumonía intrahospitalaria. Servicio de Medicina Intensiva. Hospital General Vall d'Hebron. Barcelona, 1998.

cu stare mentală alterată sau reflux gastroesofagian; nu toți pacienții cu aspirație dezvoltă pneumonie, deoarece aceasta depinde de dimensiunea inoculului, virulența bacteriilor și integritatea apărării antibacteriene celulare și umorale a gazdei. Scăderea acidității gastrice este asociată cu o colonizare bacteriană crescută, care precede colonizarea orofaringiană. Utilizarea antiacidelor de tip cimetidină crește riscul de colonizare gastrică cu 36%, la fel ca și nutriția enterală, deoarece sondele nazogastrice și sondele de alimentare facilitează trecerea secrețiilor care conțin cantități mari de microorganisme. Alte mecanisme de invazie bacteriană se datorează tehnicii necorespunzătoare în utilizarea ventilatoarelor și nebulizatoarelor, care oferă medii favorabile pentru migrarea microbiană. La pacienții ventilați mecanic, există mai multe căi de infecție importante și bine identificate; sonda endotraheală ocolește mecanismele de apărare existente deasupra corzilor vocale și modifică mecanismele arborelui bronșic, cum ar fi tusea și sistemul mucociliar al mucoasei. Secrețiile contaminate se acumulează deasupra manșetei sondei endotraheale și nu pot fi aspirate în mod obișnuit, facilitând aspirarea lor în tractul respirator inferior în timpul manevrelor care modifică calibrul căilor respiratorii, cum ar fi înghițirea și tusea. În plus, dacă personalul sau echipamentul de terapie respiratorie sunt colonizate sau infectate, acestea pot inocula cu ușurință agenți patogeni în tractul respirator inferior.

Pe lângă tractul respirator superior, stomacul a fost o sursă recunoscută de infecții nosocomiale. La persoanele sănătoase, foarte puține bacterii supraviețuiesc pH-ului acid (pH <2) în prezența acidului clorhidric; cu toate acestea , atunci când pH-ul crește peste 4,0, ceea ce poate apărea la pacienții vârstnici sau la cei cu aclorhidrie, ileus, boli ale tractului gastrointestinal superior, nutriție enterală, antiacide sau antagoniști H2, microorganismele se înmulțesc rapid, atingând concentrații mari. Sucralfatul are un efect redus asupra pH-ului gastric și pare să aibă unele proprietăți bactericide, ceea ce duce la propunerea sa ca agent gastric protector care poate înlocui blocanții H2. Acest lucru este susținut de studii care arată o reducere a riscului de pneumonie nosocomială cu debut precoce și, mai important, cu debut tardiv.

5. DIAGNOSTIC

Din 1972, când Johanson a descris pentru prima dată criteriile clinice pentru diagnosticarea pneumoniei nosocomiale , studiile ulterioare s-au concentrat pe îmbunătățirea preciziei acestora pentru a evita subdiagnosticul, dar mai ales supradiagnosticul, care ar supune pacienții fără pneumonie unui tratament cu antibiotice. Următorii pași trebuie urmați pentru diagnosticarea pneumoniei nosocomiale: *a*) criterii clinice și radiologice de suspiciune; *b)* obținerea și procesarea probelor respiratorii; *c)* puncte limită de diagnostic pentru fiecare probă; și *d*) criterii definitive .

Criteriile clinice includ o combinație de febră >38,3 ˚C sau hipotermie <36 ˚C, spută purulentă, leucocitoză >12.000/mm³ sau leucopenie <4.000/mm³ și crepitații însoțite de infiltrate noi și persistente. Sensibilitatea și specificitatea acestor criterii clinice sunt scăzute, deși există diferențe metodologice între studiile pe care se bazează. Niciunul dintre aceste semne individual (sensibilitate 98-100%, specificitate 3-20%), nici combinarea tuturor (sensibilitate 20-25%, specificitate 80-95%) nu este suficientă pentru a confirma un diagnostic. Deși sputa purulentă la pacienții spitalizați sau ventilați mecanic poate fi cauzată de alte cauze, absența acesteia face ca pneumonia să fie foarte puțin probabilă. Criteriile stabilite de Centrele pentru Controlul Bolilor (CDC) din SUA sunt prezentate în Tabelele 36-2 și 36-3.

Valoarea examinării secrețiilor respiratorii inferioare prin colorare Gram și cultură din spută este limitată, iar rezultatele trebuie interpretate cu prudență.

Cultura sputei nu este nici sensibilă, nici specifică pentru identificarea agentului cauzal. La pacienții intubați, secrețiile se obțin ușor prin aspirație, dar nu este posibil să se determine dacă agentul este un colonizator sau un agent cauzal al infecției. În pneumonia asociată ventilatorului, majoritatea studiilor demonstrează că agentul cauzal este prezent în aspirațiile endotraheale de rutină, dar bacteriologia semicantitativă nu a fost standardizată.

Radiografie toracică. Aceasta trebuie efectuată în toate cazurile pentru a defini prezența și localizarea infiltratelor , severitatea, răspândirea acestora, complicații precum cavitația, revărsatul pleural și evoluția procesului și, în final, pentru a determina eficacitatea tratamentului. CDC a definit criteriile radiologice după cum urmează: prezența infiltratelor radiologice noi și persistente sau progresia infiltratelor anterioare. Prezența semnelor clinice de pneumonie fără infiltrate pulmonare se datorează bronșiolitei purulente (care este însoțită de un număr mare de colonii bacteriene și precede apariția pneumoniei radiologice) sau calității slabe a radiografiilor obținute cu echipamente portabile. S-a demonstrat că 26% din opacitățile alveolare identificate în câmpurile pulmonare inferioare prin tomografie computerizată nu au fost vizibile pe radiografiile toracice.

Când imaginile radiologice sunt corelate cu constatările histologice sau cu rezultatele examinărilor bronhoscopice la pacienții cu pneumonie asociată ventilatorului, sensibilitatea pentru diagnosticul de pneumonie se obține cu bronhografia aerică în 58 până la 83% din cazuri, iar pentru apariția unui nou infiltrat sau agravarea unuia anterior în 50 până la 78% din cazuri.

Hemoleucograma completă . Prezintă leucocitoză, dar nu este specifică . Hemoculturile trebuie efectuate întotdeauna cu două probe din locuri diferite; acestea au valoare diagnostică și prognostică, iar rata lor de pozitivitate este de 8 până la 20%. Este necesar.

Tabelul 36-2. Criterii de diagnostic pentru pneumonia nosocomială (CDC)

Crepituri sau senzație de mată la percuție și unul dintre următoarele:

- Apariția sputei purulentă sau modificări ale caracteristicilor acesteia
- Microorganism izolat în hemocultură
- Izolarea unui agent patogen în aspiratul traheal, periajul bronșic sau biopsia

Radiografie toracică care prezintă infiltrat nou sau progresiv, cavitație, consolidare sau revărsat pleural și unul dintre următoarele:

- Apariția sputei purulentă sau modificări ale caracteristicilor acesteia
- Microorganism izolat în hemocultură
- Izolarea unui agent patogen în aspiratul traheal, periajul bronșic sau biopsia
- Izolarea unui virus sau detectarea unui antigen viral în secrețiile respiratorii
- Diagnostic prin anticorpi IgM sau seroconversie sau creștere de patru ori a titrului IgG ca răspuns la un agent patogen
- Dovezi histopatologice de pneumonie

Pacient <12 luni cu două dintre următoarele criterii: apnee, tahipnee, bradicardie, respirație șuierătoare, ronghii sau tuse și, de asemenea, unul dintre următoarele:

- Creșterea producției de secrții respiratorii
- Apariția sputei purulentă sau modificări ale caracteristicilor acesteia
- Microorganism izolat în hemocultură
- Izolarea unui agent patogen în aspiratul traheal, periajul bronșic sau biopsia
- Izolarea unui virus sau detectarea unui antigen viral în secrețiile respiratorii
- Diagnostic prin anticorpi IgM sau seroconversie sau o creștere de patru ori a titrului IgG la un agent patogen
- Dovezi histologice de pneumonie

Pacient cu vârsta <12 luni cu radiografie toracică care prezintă infiltrat nou sau progresiv, cavitație, consolidare sau revărsat pleural și unul dintre următoarele:

- Dovezi histologice de pneumonie
- Creșterea producției de secrții respiratorii
- Apariția sputei purulentă sau modificări ale caracteristicilor acesteia
- Microorganism izolat în hemocultură
- Izolarea unui agent patogen în aspiratul traheal, periajul bronșic sau biopsia
- Izolarea unui virus sau detectarea unui antigen viral în secrețiile respiratorii
- Diagnostic simplu al anticorpilor IgM sau al seroconversiei sau al unei creșteri de patru ori a titrului IgG la un agent patogen

excludeți alte surse de infecție care se prezintă, de asemenea, cu bacteriemie.

Puncție pulmonară cu ac ultrafin (22 până la 25G). Are o sensibilitate de 70% și o specificitate apropiată de 100%; cu toate acestea, procedura prezintă pneumotoraxul ca o complicație în 8%. Puncția se efectuează la locul corespunzător infiltratelor de pe radiografie, încercând să se realizeze identificarea microbiologică corectă.

Toracocenteză. Se efectuează în cazurile de revărsat pleural parapneumonic pentru a exclude empiem. Izolarea agentului patogen este diagnostică.

Biopsie pulmonară deschisă. Decizia de a o efectua trebuie individualizată, deoarece beneficiul său este îndoielnic.

Lavajul bronhoalveolar (BAL) implică instilarea secvențială și aspirarea ulterioară a unei soluții saline fiziologice în plămân, utilizând un bronhoscop cu fibră optică sau un cateter introdus anterior într-o bronhie. Eficacitatea BAL este bine stabilită pentru pneumoniile cauzate de microorganisme oportuniste. În - pneumoniile bacteriene nosocomiale, un anumit grad de contaminare este inevitabil, necesitând cuantificarea culturii. Examinarea microscopică a fluidului citocentrifugat permite evaluarea calității BAL, iar colorația Gram ajută la determinarea etiologiei și la ghidarea tratamentului. În general, este bine tolerat, deși pot apărea hipoxemie, bronhospasm și febră.

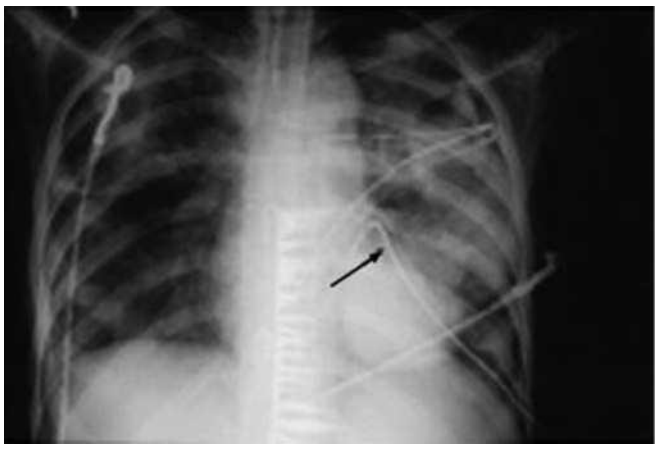


Fig. 36-2. Pneumonie nosocomială stângă la un pacient cu ventilație mecanică.

Cuadro 36-3. Diferencias entre la neumonía nosocomial de pacientes con ventilación mecánica y sin ella

	Neumonía nosocomial en pacientes sin ventilación	*Neumonía nosocomial en pacientes con ventilación*
Incidencia	Relativamente baja	Alta
Etiología	*S. pneumoniae* *H. influenzae* Bacilos gramnegativos aerobios	Bacilos gramnegativos aerobios *Pseudomonas aeruginosa Klebsiella pneumoniae Enterococos* spp *Serratia marcenses* *E. coli* Hongos
Mortalidad	Relativamente baja	15 a 30%
Diagnóstico	Clínicos y radiológicos, aspirado traqueal	Aspirado traqueal, broncoscopia
Tratamiento antimicrobiano	Monoterapia	Terapia combinada
Prevención	Medidas generales de control de la infección	Adicionalmente: medidas para reducir los factores de riesgo asociados a la intubación

Modificado de Figueroa J, Borja O, Roman J. Protocolos diagnósticos y terapéuticos en pediatría. Neumonía nosocomial.

Figurile 36-2 până la 36-5 prezintă infiltrate interstițiale și alveolare; rețineți întotdeauna că acestea trebuie corelate cu debutul afecțiunii, cu constatările radiografice, cu tabloul clinic, evoluția pacientului și durata spitalizării pentru a le considera pneumonii nosocomiale.

6. TRATAMENT

Întârzierea inițierii tratamentului antibiotic adecvat pentru pneumonia severă dobândită în spital este însoțită de Aceasta duce la un prognostic mai slab, pe lângă o spitalizare prelungită și, prin urmare, la costuri crescute. În plus, în contextul pneumoniei asociate ventilatorului (PAV), modificarea unei terapii antibiotice empirice inadecvate odată ce microorganismul cauzal a fost izolat nu îmbunătățește semnificativ rezultatul inițial slab. Pare clar că alegerea adecvată a terapiei antibiotice empirice este unul dintre puținii factori prognostici modificabili pentru mortalitatea în pneumonia severă dobândită în spital. Este important să se țină cont de faptul că utilizarea nediscriminatorie a antibioticelor și duratele excesiv de lungi de tratament pot...

Fig. 36-3. Pneumonie nosocomială bazală dreaptă.

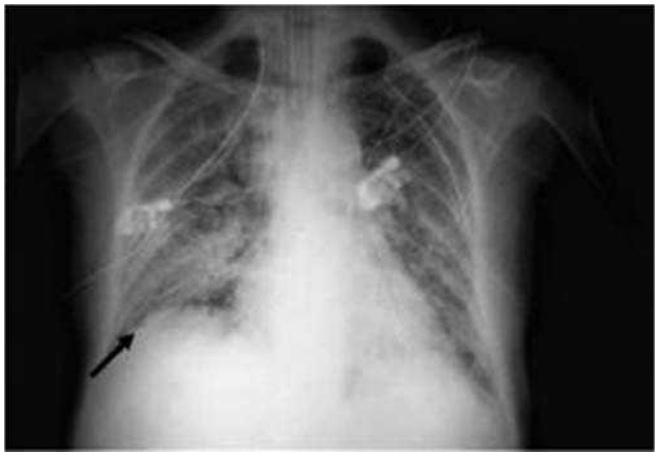


Fig. 36-4. Pneumonie nosocomială la un pacient cu sindrom de detresă respiratorie acută.

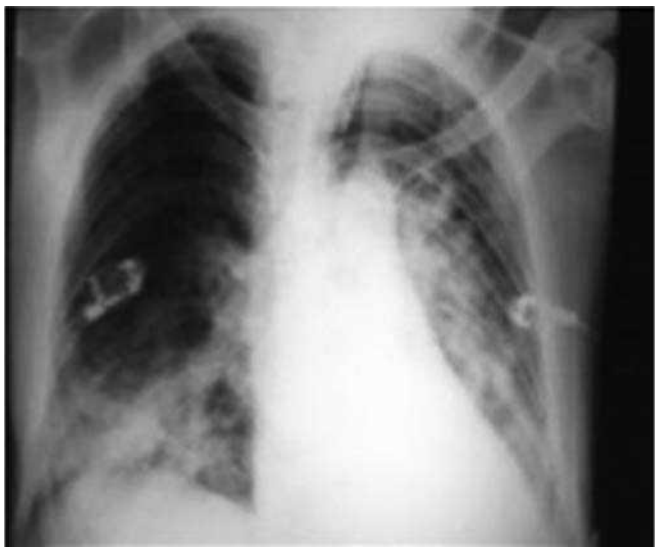


Fig. 36-5. Pneumonie nosocomială bilaterală.

însoțită de apariția unei flore multirezistente la medicamente cu impactul aferent asupra politicilor privind antibioticele din spitale.

6.1 Tratamentul pneumoniei nosocomiale severe asociate cu ventilație mecanică

6.1.1 Pneumonia asociată ventilatorului precoce fără factori de risc

Mai multe studii au arătat că între 48 și 5 zile de la internarea în spital, pneumonia este cauzată în mare măsură de flora endogenă primară, și anume *S. pneumoniae, H. influenzae* și MSSA (*Staphylococcus aureus* sensibil la meticilină), precum și de enterobacterii precum *E. coli, K. pneumoniae* sau *Enterobacter* spp . Probabil că grupul de pacienți cu cel mai mare risc de infecție cu flora endogenă primară îi include pe cei cu leziuni neurologice acute (traume cerebrale și accident vascular cerebral) și există o relație particulară între pacienții cu leziuni cerebrale traumatice și infecția/colonizarea *cu S. aureus* . Prezența MRSA *(Staphylococcus aureus rezistent la meticilină*) în pneumoniile precoce este excepțională și ar trebui luată în considerare doar la pacienții selectați cu internări recente în spital sau la cei transferați din unități de îngrijire pe termen lung. Mortalitatea precoce din cauza pneumoniei nosocomiale asociate cu ventilatorul este de aproximativ 24%. În acest grup de pacienți, definit în toate cazurile ca grupa I cu risc scăzut, se recomandă monoterapia cu amoxicilină-acid clavulanic, care ar acoperi *S. aureus,* sau cefuroximă sau o cefalosporină de a treia generație fără activitate împotriva *P. aeruginosa* . Terapia combinată nu pare necesară la acest grup de pacienți. Apariția progresivă a rezistenței la diferite medicamente, în special în ceea ce privește *S. pneumoniae, H. influenzae* și *E. coli, trebuie luată în considerare atunci când se decide regimul antibiotic* . În ceea ce privește *S. pneumoniae,* creșterea rezistenței la penicilină și, prin extensie, la alte beta-lactamice, este bine cunoscută . În prezent, a existat o creștere semnificativă a utilizării fluorochinolonelor în tratamentul pneumoniei severe, datorită *activității lor in vitro,* caracteristicilor farmacocinetice și penetrării în țesutul pulmonar. Cu toate acestea, utilizarea lor nediscriminatorie a fost însoțită de apariția progresivă a rezistenței. Utilizarea lor trebuie analizată cu atenție la pacienții cu reacții adverse la beta-lactamice. Combinația de aztreonam și glicopeptide, cum ar fi vancomicina sau teicoplanina, oferă, de asemenea, o acoperire empirică adecvată împotriva microorganismelor infectante și este recomandarea alternativă la acest grup de pacienți.

6.1.2 Pneumonie asociată ventilatorului cu factori de risc sau pneumonie cu debut tardiv

Cel mai frecvent recomandat regim terapeutic este combinația dintre o beta-lactamică și o aminoglicozidă. Monoterapia empirică este posibilă datorită spectrului antibacterian larg oferit de chinolonele și beta-lactamele moderne, care include majoritatea bacililor gram-negativi și *P. aeruginosa* . Aceste antibiotice au o penetrare moderată până la bună în țesutul pulmonar și profiluri de siguranță bune, iar unele studii le-au demonstrat eficacitatea. Cu toate acestea, apariția tulpinilor rezistente în timpul tratamentului, în special dacă *este implicat P. aeruginosa,* este adesea asociată cu eșecul terapeutic. Prin urmare, un consens general nu recomandă monoterapia la pacienții cu pneumonie asociată ventilatorului (PAV) și factori de risc predispozanți pentru infecția *cu P. aeruginosa* . Terapia combinată lărgește spectrul de activitate, ceea ce este deosebit de important având în vedere că până la 55% din cazurile de PAV sunt polimicrobiene, pentru a minimiza posibilitatea unui tratament empiric inadecvat. În plus, poate reduce apariția rezistenței în timpul tratamentului și poate oferi rezultate mai bune datorită efectului sinergic al combinației, așa cum s-a demonstrat în unele studii prin scăderea mortalității în infecțiile severe cauzate de *P. aeruginosa* sau *Klebsiella* spp. În schimb, terapia combinată prezintă un risc mai mare de toxicitate, în special în schemele terapeutice care includ aminoglicozide *,* și o potențială creștere a costurilor. În așteptarea rezultatelor microbiologice, este acceptabil ca tratamentul empiric la pacienții cu pneumonie severă dobândită în spital și factori de risc, în special cei cu insuficiență multiplă de organe și sepsis sever, să includă un antibiotic beta-lactamic cu activitate împotriva *P. aeruginosa* , fie o cefalosporină, fie o ureidopenicilină, cu sau fără inhibitori de beta-lactamază, sau un monobactam sau carbapenem combinat cu un aminoglicozid la doza optimă. Combinația dintre o beta-lactamică și o chinolonă este atractivă, dar eficacitatea sa nu este confirmată în prezent și există unele dovezi ale unei posibile rezistențe încrucișate între ciprofloxacină și imipenem. Aminoglicozidele ating eficacitate maximă atunci când sunt administrate în doze mari o dată pe zi . În unitățile cu prevalență ridicată a MRSA, și în special dacă pacientul a primit anterior beta-lactamice, trebuie inclusă o glicopeptidă. Datele privind eficacitatea linezolidului în tratamentul empiric al VAP au fost publicate recent, arătând rate de supraviețuire îmbunătățite de 80% comparativ cu 63,5% pentru pacienții tratați cu vancomicină.

6.2 Durata tratamentului cu antibiotice

Durata tratamentului pentru pneumonia asociată ventilatorului (PAV) a fost subiect de controverse, cu o cură recomandată de 14 până la 21 de zile până în prezent, în special dacă microorganismele izolate sunt multirezistente la medicamente. Recent, Chastre a observat aceeași rată de mortalitate la pacienții

tratați timp de opt zile și la cei tratați timp de 15 zile. În ambele grupuri, 30% dintre organisme au fost potențial patogene *(P. aeruginosa, Acinetobacter* spp., *Stenotrophomonas* spp. sau MRSA), iar 11% au fost polimicrobiene. Cu toate acestea, la pacienții tratați cu cure scurte, s-a observat un număr semnificativ de suprainfecții și recurențe cu bacili Gram-negativi nefermentanți, dar nu și cu MRSA. Pentru microorganismele multirezistente la medicamente, în special bacili Gram-negativi nefermentanți, ar fi recomandabil un tratament mai lung, de cel puțin 14 zile. În orice caz, sunt necesare ameliorarea clinică și o perioadă minimă fără febră de 48 de ore.

6.3 Situații speciale

6.3.1 Pneumonia asociată ventilatorului de *Staphylococcus aureus* rezistent la meticilină

Glicopeptidele au fost tratamentul standard pentru majoritatea - infecțiilor cu MRSA. Din acest motiv, acest grup de antibiotice este adesea inclus în terapia empirică utilizată în spitalele cu o rată ridicată de pacienți cu MRSA. Acest lucru a dus la utilizarea lor pe scară largă, cu riscul aferent de dezvoltare a rezistenței în rândul cocilor Gram-pozitivi.

Pe de altă parte, eficacitatea glicopeptidelor în tratamentul pneumoniei asociate ventilatorului (PAV) indusă de MRSA a fost pusă sub semnul întrebării. Rata mortalității lor împotriva *S. aureus* este mai mică decât cea a beta-lactamelor, astfel încât sunt necesare concentrații maxime mult peste concentrația minimă inhibitorie (CMI) pentru a asigura eficacitatea lor. Aceste concentrații sunt dificil de atins, având în vedere toxicitatea lor potențială și intervalul terapeutic îngust. În plus, aceste considerații ar putea fi deosebit de importante în tratamentul pneumoniei din cauza difuziei pulmonare slabe a acestor antibiotice. Doza recomandată de vancomicină este de 1 g la fiecare 12 ore, iar cea de teicoplanină este de 400 mg la fiecare 12 ore. Experiența în tratamentul PAV cu alte antibiotice, cum ar fi fosfomicina și cotrimoxazolul, este foarte limitată. Un studiu prospectiv, randomizat, efectuat la pacienți cu arsuri severe a arătat că pacienții tratați profilactic cu trimetoprim-sulfametoxazol au avut o incidență semnificativ mai mică a PAV indusă de MRSA decât cei care au primit placebo. În ultimii ani, două molecule noi, quimupristină/dalfopristină (QD) și linezolid, au fost încorporate ca potențiale tratamente pentru infecțiile cu MRSA, inclusiv tulpinile rezistente la glicopeptide. În cazul QD, efectul său bactericid nu este bine documentat împotriva tulpinilor *de S. aureus rezistente la clindamicină* , iar până în prezent, *Administrația pentru Alimente și Medicamente* (FDA) a aprobat utilizarea sa doar pentru bacteriemia cu *Enterococcus faecalis rezistentă la vancomicină* . Ambele au demonstrat o eficacitate clinică similară cu vancomicina în mai multe studii clinice comparative; cu toate acestea, experiența cu linezolid pentru tratamentul VAP cauzate de MRSA este încă considerată insuficientă. Studiul recent realizat de Wunderink deschide noi posibilități pentru tratamentul VAP cauzate de MRSA. Un avantaj suplimentar important al acestor medicamente este că nu necesită ajustarea dozei în prezența disfuncției renale. Activitatea vancomicinei este similară cu cea a teicoplaninei atunci când doza acesteia din urmă este crescută, deși efectele toxice sunt aceleași. Utilizarea preferențială a vancomicinei este susținută de faptul că majoritatea studiilor au utilizat acest antibiotic, iar utilizarea sa poate fi susținută în continuare prin monitorizarea nivelurilor serice.

Nivel de evidență II. Noile antibiotice active împotriva MRSA (QD și linezolid) par să aibă o eficacitate egală (QD) sau superioară (linezolid) vancomicinei. Deocamdată, tratamentul cu linezolid ar putea fi luat în considerare, dar experiența este încă limitată, așadar utilizarea sa ca monoterapie ar trebui limitată la infecțiile cauzate de tulpini rezistente la glicopeptide sau la pacienții cu funcție renală afectată.

6.4 Monitorizarea în timpul tratamentului pneumoniei nosocomiale

Utilizarea antibioticelor la pacienții cu pneumonie asociată ventilatorului (PAV) nu ar trebui să fie o procedură de rutină. Administrarea lor trebuie urmată de o monitorizare atentă a progresiei clinice, care este un indicator al eficacității, precum și a posibilei apariții a efectelor secundare și a detectării de noi agenți patogeni multirezistenți în timpul sau la sfârșitul tratamentului.

6.4.1 Evaluarea evoluției clinice

Prima evaluare a răspunsului terapeutic trebuie efectuată la 72 de ore după începerea tratamentului empiric. Apariția de noi semne de infecție sau o agravare a semnelor inițiale trebuie să ridice suspiciunea că antibioticele administrate nu sunt potrivite pentru tratarea agenților patogeni care cauzează pneumonia. În acest caz, trebuie prelevate din nou probe pulmonare (prin metode invazive, dacă este posibil) și probe de sânge, iar antibioticele inițiale trebuie schimbate, trecând la o treaptă terapeutică mai puternică, cu antimicrobiene cu spectru mai larg, cu acoperire pentru agenți patogeni mai puțin comuni. În schimb, dacă se observă o scădere a semnelor inițiale, tratamentul trebuie continuat până la identificarea agenților patogeni și a susceptibilității acestora, moment în care tratamentul trebuie ajustat utilizând antibioticele active de primă linie pentru fiecare microorganism. În cazurile în care tratamentul este adecvat pe baza sensibilității la antibiotice, dar evoluția este nefavorabilă, este necesar să se ia în considerare caracteristicile farmacocinetice ale antibioticelor administrate în ceea ce privește penetrarea lor în țesuturile infectate, dozele și intervalele utilizate pentru a asigura concentrații adecvate la focarul infecției.

6.4.2 Supraveghere microbiologică pentru detectarea apariției tulpinilor multirezistente sau a unor noi agenți patogeni rezistenți la antibioticele administrate

Utilizarea antibioticelor la pacienții cu VAP favorizează apariția agenților patogeni multirezistenți la medicamente.

 a căror prezență poate fi asociată cu eșecul tratamentului la un anumit pacient, dar care au și importanță epidemiologică. Selecția florei care formează ecosistemul fiecărei unități va determina politica antibiotică viitoare a unității respective.

Testarea microbiologică la sfârșitul tratamentului pentru pacienții care continuă ventilația mecanică nu este recomandată ca practică de rutină în afara contextului studiilor epidemiologice.

Recomandări. Se va evalua răspunsul clinic la tratament la 72 de ore (± 24 de ore). În caz de evoluție slabă, se vor preleva noi probe, de preferință prin metode invazive, și se vor prescrie noi antibiotice empirice, cu o acoperire mai largă pentru agenții comuni și o acoperire pentru cei mai puțin frecvenți. În caz de evoluție bună și cunoaștere a agentului patogen și a susceptibilității acestuia, tratamentul va fi ajustat.

Nivel de evidență II. Se efectuează controale ale probelor respiratorii ori de câte ori se observă o evoluție clinică nefavorabilă.

7. CAZ CLINIC

O fetiță în vârstă de 13 luni se prezintă cu antecedente de afecțiuni asemănătoare gripei recurente. Nu există antecedente medicale familiale pozitive. Ea raportează că a avut reflux gastroesofagian dificil de controlat de la vârsta de o lună. Vaccinările sunt complete, conform Registrului Național de Imunizări (fișa prezentată). Dezvoltarea psihomotorie este corespunzătoare. Are patru până la cinci scaune diareice apoase, gălbui-verzui, în 24 de ore, cu mucus, însoțite de scăderea apetitului. Mama ei i-a administrat săruri de rehidratare orală și trimetoprim-sulfametoxazol; cu toate acestea, simptomele au persistat. De asemenea, prezintă vărsături galbene și distensie abdominală, ceea ce a dus la internarea sa. La examenul fizic, starea ei generală este satisfăcătoare, cu paloare generalizată și letargie marcată. Sunt prezente semne de deshidratare moderată, inclusiv piele rece și reumplere capilară de 3 secunde. Membranele timpanice sunt normale. Căile nazale sunt permeabile. Mucoasă orală foarte uscată, buze uscate. Orofaringe cu caracteristici normale. Torace simetric cu expansiune bună. Ritm cardiac regulat; fără sufluri suplimentare auscultate. Plămâni cu ventilație bilaterală bună. Abdomen globulos, destins, difuz sensibil la palparea superficială și profundă; fără organomegalie palpată, peristaltism scăzut. Extremități simetrice, tonus muscular și forță prezervate. Semnele vitale și antropometria relevă o greutate de 8,8 kg (percentila 25), o înălțime de 75 cm (percentila 75) și o circumferință craniană de 44 cm (percentila 25). Ritm cardiac, 120 bpm; ritm respirator, 32 bpm. Temperatură, 37,2 ° C.

Hemoleucograma completă arată leucocite, 9.900; hemoglobină , 10,2 g/dl; hematocrit, 31,4%; neutrofile segmentate, 60,9%; limfocite, 31,4%; monocite, 7,7; trombocite, 396.000.

Tratamentul a fost inițiat cu evoluție favorabilă, iar frecvența scaunelor a scăzut. Din cauza unui istoric de reflux gastroesofagian (GERD), a fost programată și efectuată o endoscopie în a opta zi de internare, evidențiind esofagită inferioară. În a douăsprezecea zi de spitalizare, pacientul s-a prezentat cu detresă respiratorie, febră de 39,5 ° C, tuse productivă, detresă respiratorie progresivă, retracții ale țesuturilor moi , mormăieli, cianoză periorală și refuz parțial al hrănirii. Ritm cardiac: 144 bătăi pe minut. Ritm respirator: 46 respirații pe minut. Saturație de oxigen : 80%. La examenul fizic, pacientul părea bine hrănit, dar letargic. Examinarea urechii, nasului și gâtului a fost fără semne deosebite. Torace: simetric. Retracții subcostale pozitive, diminuarea zgomotelor respiratorii și crepitături fine au fost auscultate la baza plămânului drept. Hemoleucograma completă a relevat 23.100 leucocite, 90% neutrofile segmentate, 5% limfocite, 5% monocite, hemoglobină 10 g/dl și hematocrit 31%. CRP a fost de 84,8%. Radiografia toracică a evidențiat un infiltrat pneumonic bazal drept. Starea pacientului s-a deteriorat, necesitând intubație endotraheală. *Klebsiella pneumoniae a fost obținută* dintr-o cultură de secreții bronșice obținută cu o trapă. A fost inițiat tratamentul cu o cefalosporină de generația a treia. Starea pacientului s-a ameliorat, iar intubația a fost întreruptă după 72 de ore. Tratamentul antibiotic a fost finalizat în a zecea zi, iar pacientul a fost externat fără complicații.

LITERATURĂ

Álvarez-Lerma F, Palomar M, Olaechea P, Insausti J, Bermejo B, Cerdá E. Studiu național de supraveghere a infecției nosocomiale în unitățile de terapie intensivă. Raportul anului 2001. *Med Intensiva,* 2003;27:13-23.

Avila-Figueroa C, Cashat-Cruz M, Aranda-Patron E, Leon Angel R, Justiniani N, Perez-Ricardez L, *și alții.* Infecții nosocomiale la copii: Studiu de prevalență în 21 de spitale publice din Mexic. *Public health Mex.* Disponibil la: http://www.scielosp.org/scielo.php ?script=sci_arttext&pid=S0036-36341999000700005&lng=pt&nrm=iso.

Barreiro-López B, *și alții* . Factori de risc și prognosticuri ale pneumoniei nosocomiale la pacienții neinternați în unități de terapie intensivă. *Enferm InfeccMicrobiol Clin,* 2005;23(9):519-24.

Bodmann KF *și colab. Chemother J,* 2003;12:33-44.

Bou G. Nivelul ridicat de rezistență la carbapeneme la *Acinetobacter baumannii* este o problemă multifactorială. *Enferm Infecc Microbiol Clin,* 2001;19:336-8.

Boucher BA. Rolul aztreonamului în tratamentul pneumoniei nosocomiale la pacientul chirurgical în stare critică. *Am J Surg,* 2000;179:45-50.

Bouza E, Torres MV, Burillo A. Contribuția laboratorului de microbiologie la diagnosticul pneumoniei asociate ventilatorului. *In ferm Infecc Microbiol Clin,* 2005;23(Supl. 3):2-9.

Brown EM. Terapie antimicrobiană empirică la pacienții ventilați mecanic cu pneumonie nosocomială. *J Antimicrob Chemother,* 1997;40:463-8.

CDC. Ghiduri pentru prevenirea pneumoniei asociate asistenței medicale. 2003: recomandări CDC și Comitetul consultativ pentru practici de control al infecțiilor în asistența medicală. *MMWR,* 2004;53 (nr. RR-3).

CDC. Ghiduri pentru prevenirea transmiterii tuberculozei în unitățile sanitare. *MMWR* , 1994 (nr. RR 13).

Chastre J, Fagon JY. Pneumonie asociată ventilatorului. *Am J Respir Crit Care Med* , 2002;165:867-903.

Chastre J, Wolff M, Fagon JY, Chevret S, Thomas F, Wermert D, *et al.* Comparație între 8 și 15 zile de terapie cu antibiotice pentru pneumonia asociată cu ventilația mecanică la adulți: un studiu randomizat. *JAMA,* 2003;290:2588-98.

Figueroa J, Borja O, Roman J. Protocolos diagnósticos y terapéuticos en pediatría. *Neumonía nosocomial* , 2004;291-99.

Fink MP, Snydman DR, Niederman MS, Leeper KV Jr, Johnson RH, Heard SO *și alții.* Tratamentul pneumoniei severe la pacienții spitalizați: rezultatele unui studiu multicentric, randomizat, dublu-orb care a comparat

ciprofloxacină intravenoasă cu imipenem-cilastatină. Grupul de studiu privind pneumonia severă. *Agenți antimicrobieni Chemother,* 1994;38:547-57.

Garnacho-Montero J, Ortiz-Leyba C, Jimenez-Jimenez FJ, Barrero-Almodovar AE, Garcia-Garmendia JL, Bernabeu-Wittell M, *et al. Tratamentul* pneumoniei asociate ventilatorului (PAV) cu *Acinetobacter baumanii* multirezistente cu colistină intravenoasă. *Clin Infect Dis,* 2003;36: 1111-8.

Ghiduri pentru prevenirea pneumoniei asociate asistenței medicale. 2003: recomandări CDC și Comitetul consultativ pentru practici de control al infecțiilor în asistență medicală. *MMWR,* 2004;53 (nr. RR-3).

Hernández TE *și colab.* Pneumonia nosocomială asociată cu ventilația mecanică la copii. *RevMexPediatr,* 2001;68(3);86-91.

Jordá Marcos R, Torres Martí A, Ariza Cardenal FJ, Álvarez Lerma F, Barcenilla Gaite F. Recomandări pentru tratamentul pneumoniei severe dobândite în spital. *Arch Bronconeumol,* 2004;40:518-533 ISSN: 0579-2129, articol: 10.1157/13067573.

Koulenti D, Myrianthefs P, Dimopoulos G, Baltopoulos G. Pneumonie nosocomială cauzată de *Staphylococcus aureus* rezistent la meticilină . *Enferm Infecc Microbiol Clin,* 23 decembrie 2005; Supl. 3:37-45.

Maciques Rodríguez R, Castro Pacheco BL, Machado Sigler O, *et al.* Pneumonie nosocomială asociată cu ventilația mecanică. *Rev Cubana Pediatr,* Jul-Sep 2002, vol.74, nr. 3, p.222-232. ISSN 0034-7531.

Martínez P, Serra J. Pneumonie nosocomială. Etiopatogeneză. Clasificare . Tablou clinic și diagnostic. Unitatea de Terapie Intensivă. Spitalul General Vall d'Hebron. Barcelona: *Medicine,* 1998;7(74):3447-3450.

Martinez-Aguilar G, Anaya-Arriaga MC, Avila-Figueroa C. Incidența bacteriemiei non-socomiale și a pneumoniei în unitatea pediatrică. *Salud Pública Méx,* 2001;43(6):515-23.

Martínez-Aguilar G, Anaya-Arriaga MC, Ávila-Figueroa C. Incidența bacteriemiei și a pneumoniei nosocomiale într-o unitate pediatrică. *Sănătate PublicăMéx.* [online] 2001, vol. 43, nr. 6 [citat 2007-07-02], p. 515 523. Disponibil la: http://scielo.unam.mx/scielo.php?script=sci_ arttext&pid=S0036 36342001000600001 &lng=es&nrm=iso>. ISSN 0036-3634.

Ponce de León S, Rangel-Frausto S, Elías-López JI, Romero-Oliveros C, Huertas-Jiménez M. Nosocomial infecties: secular trends of a control program in Mexico. *Sănătate Publică Mex.* Disponibil de la: http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-36341999000700003&lng=es&nrm=iso .

Proyecto de Norma Oficial Mexicana PROY-NOM-045-SSA2-2004, pentru vigilența epidemiologică, prevenirea și controlul infecțiilor împotriva - socomiilor.

Radberg G, Nilsson LE, Svensson S. Dezvoltarea rezistenței încrucișate chinolone-imipenem la *Pseudomonas aeruginosa* în timpul expunerii la ciprofloxacină . *Antimicrob Agents Chemother,* 1990;34:2142-7.

Rello J, Diaz E, Bodi M. Tratament antibiotic adecvat pentru pneumonie. *Clin Infect Dis* 2000;31:1313-5.

Rowe S, Cheadle WG. Complicațiile pneumoniei nosocomiale la pacientul chirurgical. *Am JSurg,* 2000;179:63-8.

Sánchez NFJ, Vila Justribo M. Factori de risc pentru pneumonia nosocomială la pacienții care nu provin din terapie intensivă. *An Med Intern ,* 2000;17(5):247-53.

Severiche HD *și colab* . Primul consens național pentru prevenirea, diagnosticul și tratamentul pneumoniei nosocomiale (PN), 2004.

Shirai M, Ide K, Sato M, Murakami M, Tanaka Y, Sato A, *et al.* Efectul clorhidratului de vancomicină inhalat asupra eliminării *Staphylococcus aureus* rezistent la meticilină . *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi* , 1995;33:1233-9.

Van-Hooser T, Truscott W, Fardo R, Nightingale C. Prevenirea pneumoniei asociate cu ventilația mecanică. Asociația Profesioniștilor în Controlul Infecțiilor și Epidemiologie, APIC 2005. Adaptat după Asociația de Prevenție a Pneumoniei în Domeniul Sănătății, 2003. www.cdc.gov

Vaqué J, Roselló J. Grupul de lucru EPINE. Evoluția prevalenței infecțiilor nosocomiale în Spania (EPINE 1990-2003). Societatea Spaniolă de Medicină Preventivă, Sănătate Publică și Igienă. 2004;105-9.

West M, Boulanger BR, Fogarty C, Tennenberg A, Wiesinger B, Oross M, *și alții.* Levofloxacina comparativ cu imipenem/cilastatină urmată de ciprofloxacin la pacienții adulți cu pneumonie nosocomială: un studiu multicentric, prospectiv, randomizat, deschis. *Clin Ther,* 2003;25:485-506.

Wunderink RG, Rello J, Cammarata SK, Croos-Dabrera RV, Kollef MH. Linezolid vs vancomicina: analiza a două studii dublu-orb la pacienți cu pneumonie nosocomială Staphylococcus aureus rezistentă la meticilină . *Chest,* 2003;124:1789-97.

CAPÍTULO 37

Pneumonie recurentă

Dr. María del Carmen Chávez Yépez

Conținut

- 1. Definiție
- 2. Epidemiologie
- 3. Etiologie
- 4. Patogeneză
- 5. Fiziopatologie
  - 5.1 Pneumoniile unilobare
    - 5.1.1 Obstrucția căilor respiratorii
    - 5.1.2 Alterări anatomice și structurale
    - 5.1.3 Sindromul al lobului mijlociu
    - 5.1.4 Leziuni parenchimatoase
- 6. Pneumonie multilobar
- 7. Evaluare clinică
  - 7.1 Dosar medical
  - 7.2 Examen fizic
- 8. Examene de laborator și birou
- 9. Diagnostic diferenţial
- 10. Tratament
- 11. Complicații
- 12. Concluzie
- 13. Caz clinic
- Literatură

1. DEFINIŢIE

Pneumonia este definită ca prezența tusei, dispneei și tahipneei, asociate cu semne precum febră, crepitări , respirație șuierătoare, egofonie, fremitus sau scăderea localizată a sunetelor respiratorii.

Pneumonia recurentă la copii a fost definită ca două episoade de pneumonie într-un an sau trei sau mai multe episoade pe parcursul vieții, cu rezoluție radiologică între episoade.

Deși nu toți copiii necesită o radiografie toracică, aceasta este necesară și un criteriu fundamental pentru definirea pneumoniei recurente, având în vedere că rezoluția radiologică va depinde de agentul cauzator. Pneumonia virală cauzată de agenți precum virusul sincițial respirator și parainfluenza se rezolvă treptat în decurs de două până la trei săptămâni.

Pneumonia pneumococică necesită șase până la opt săptămâni pentru a se vindeca, în timp ce anomaliile radiologice cauzate de adenovirus persistă până la 12 luni.

Pneumonia recurentă este o problemă diagnostică frecventă care necesită o atenție specială și trebuie diferențiată de pneumonia persistentă, definită ca pneumonie ce menține simptome clinice, radiologice sau ambele după o perioadă de timp în care ar trebui să se rezolve, în funcție de etiologia sa și de prezența sau absența patologiei subiacente. De asemenea, trebuie diferențiată de pneumonia cu rezoluție lentă, a cărei evoluție spre recuperare este mai lentă decât de obicei, deși în cele din urmă se normalizează clinic și radiologic.

Pneumonia nerezolvată se caracterizează prin persistența - datelor clinice și radiologice mai mult de o lună.

2. EPIDEMIOLOGIE

Incidența pneumoniei recurente în Mexic este necunoscută . Studii ample raportează incidențe cuprinse între 10% în asistența medicală primară și 25-30% în clinicile de pneumologie pediatrică. Într-o serie amplă, de exemplu, de 2.952 de copii spitalizați pentru pneumonie, doar 8% au prezentat pneumonie recurentă, diagnosticul etiologic fiind pus în 92% din cazuri. Acest lucru susține frecvența ridicată a acestor afecțiuni, care sunt adesea subestimate, ceea ce duce la un tratament inadecvat și la întârzieri în identificarea cauzei subiacente.

3. ETIOLOGIE

Seriile mari despre pneumonia recurentă sunt puține, parțial din cauza dificultății de a identifica populații mari de copii cu boală bine documentată, a lipsei unui criteriu uniform atât în definiție, cât și în diagnostic, sau a lipsei studiilor radiologice sau a modificărilor slab definite; în plus, interpretarea radiologică variază între observatori.

Într-o serie de 81 de pacienți din Statele Unite, Eigen și colab. au determinat principalele cauze ale pneumoniei recurente, identificând astmul (40%), aspirația (10%), imunodeficiențele

(5%), infecțiile (4%), bronșiectazia (1%) și bolile neuromusculare (1%). În Toronto, Abdullah și în India, Lodha, au găsit cazuri similare, sindromul de aspirație asociat cu incoordonare orofaringiană (48%) fiind cauza principală, urmat de imunodeficiențe (10%), cardiopatii congenitale (9%), astm (8%), reflux gastroesofagian (5%) și anemie falciformă (5%). Conform acestor descoperiri, cauzele variază în funcție de diferitele locații geografice. Astmul este principala cauză în țările industrializate, cum ar fi Statele Unite, în timp ce cauzele infecțioase sunt mai frecvente în țările în curs de dezvoltare. Atunci când se stabilește că un pacient are pneumonie recurentă, este esențial să se ia în considerare anumite aspecte pentru a defini etiologia:

a. Afectarea aceluiași segment sau lob: sugerează o - modificare mecanică sau anatomică ce predispune la pneumonie (Tabelul 37-1).
b. Boală difuză: sugerează tulburări metabolice, imunologice sau anomalii neurologice (Tabelul 37-2).
c. Existența sau absența factorilor care o condiționează: boli sistemice, probleme imunitare, boli pulmonare cronice subiacente sau rezidența într-un mediu nociv.
d. Semne radiologice recurente cu sau fără dovezi de infecție.

4. PATOGENIE

Termenul de pneumonie recurentă cuprinde numeroase afecțiuni respiratorii subacute și cronice, precum și boli predispozante, care se caracterizează, așa cum indică și numele lor, prin afectarea recurentă a parenchimului pulmonar; în funcție de numărul de lobi implicați, acestea pot fi clasificate în unilobare sau multilobare.

5. FIZIOPATOLOGIE

Cauzele asociate cu pneumonia recurentă, fie ea unilobară sau multilobară, sunt clasificate în mai multe categorii, cum ar fi sindroamele de aspirație, malformațiile congenitale, tulburările de eliminare a secrețiilor (dischinezia ciliară), obstrucția căilor respiratorii și tulburările imunologice (Tabelul 37-3).

Urmează un scurt comentariu asupra fiziopatologiei celor mai frecvente cauze.

5.1 Pneumoniile unilobare

5.1.1 Obstrucția căilor respiratorii

a. Intraluminal

Aspirația de corp străin este cea mai frecventă cauză ; este cel mai frecventă între șase luni și trei ani, deși un istoric de aspirație se obține doar în 40% din cazuri.

Tabelul 37-1. Pneumonii care afectează un singur lob

1. OBSTRUCȚIE INTRALUMINALĂ
   - Corp străin
   - Tumoră bronșică: adenom, lipom, papilom

2. OBSTRUCȚIE EXTRALUMINALĂ
   - Limfadenopatie hilară de origine infecțioasă: tuberculoză, histoplasmoză, coccidioidomicoză etc.
   - Limfadenopatie de origine neinfecțioasă: sarcoidoză, tumori
   - Inele vasculare

3. ANOMALII STRUCTURALE
   - Bronhia traheală
   - Atrezie sau stenoză bronșică
   - Bronhomalacie
   - Bronșiectazie
   - Sindromul lobului mijlociu
   - Sechestrarea pulmonară
   - malformație adenomastoidiană chistică
   - Chist bronhogen

Cu excepția: în pneumonia recurentă a lobului superior drept (în special în segmentele apicale și posterioare), refluxul gastroesofagian, pneumonia de aspirație sau ambele trebuie suspectate ca și cauze frecvente.

Modificat după: Vaughan D. Pneumonii cronice și recurente la copii. *Semin Respir Infect,* 2002;17(1):72-84.

Tabelul 37-2. Pneumonii multilobare sau difuze

1. SINDROMURI DE ASPIRAȚIE
   - Refluxul gastroesofagian
   - Fistula traheoesofagiană
   - Fâșia laringiană
   - Alterări ale conștiinței
   - Mecanismul deglutiției anormale: leziuni neurologice, incoordonare cricofaringiană

- Dysmotilitate esofagiană: acalazie, fistulă traheoesofagiană
- Tulburări neuromusculare
- Sindromul Pierre Robin

2. ASTM

• Pneumonie și atelectazie secundară dopurilor de mucus

3. SINDROMURI CU TRAUMATISME PULMONARE PRECOCE ȘI REPARARE
- Displazie bronhopulmonară
- Repararea fistulei traheoesofagiene
- Infecții virale severe; de exemplu, pneumonie cu adenovirus, rujeolă sau bronșiolită cauzată de virusul sincițial respirator

- Pneumonită hidrocarburală

4. SINDROMURI DE IMUNODEFICIENȚĂ
- Dobândite: SIDA, chimioterapie, malnutriție

- Congenitale: celule T, celule B, anomalii de fagocitoză, complement, combinate

5. ANOMALII STRUCTURALE
- Limfadenopatie de origine infecțioasă: tuberculoză, histoplasmoză, coccidioidomicoză etc.
- Limfadenopatie de origine neinfecțioasă: tumoră
- Traheobroncomegalie
- Deficiență de cartilaj (sindromul Williams-Campbell)
- Bronhomalacie

6. CARDIOPATOLOGIE CONGENITĂ

7. Disfuncția mucociliară
- Fibroză chistică
- Diskinezie ciliară

- Sechele ale infecției cu *Mycoplasma pneumoniae,* adenovirus etc.

8. DIVERSE
- Pneumonită de hipersensibilitate
- Aspergiloza bronhopulmonară alergică
- Vasculită: sindromul Goodpasture, granulomatoza Wegener
- proteinoză alveolară
- Histiocitoză
- Hemosideroză

- Fibroză pulmonară idiopatică

9. MEDIU
- Poluarea mediului
- Fumatul pasiv
- Expunerea la antigene organice
- Creșe

Modificat după: Vaughan D. Pneumonii cronice și recurente la copii. *Semin Respir Infect,* 2002;17(1):72-84.

Tabelul 37-3. Tulburări ale sistemului imunitar

Imunodeficiențe	
1. Specific a. Congenital • Umoral	2. Nespecific • Defecte fagocitare • Alterări ale complementului

• Telefoane mobile • Combinate b. Dobândit • HIV • Neoplasme • Tratamente imunosupresoare • Malnutriție	• Anemia falciformă • Post-splenectomie

Modificat după: Craven E, Hillman B. Pneumonie recurentă și persistentă. *În:* Hillman. Boli respiratorii pediatrice. Ediția 1. Philadelphia: W.B. Saunders, 1993;153-162.

cazuri. Simptomele asociate sunt respirație șuierătoare, dispnee și ocazional hemoptizie. Majoritatea sunt afectate la nivelul bronhiei până la lobul mijlociu, deoarece acesta este mai îngust și formează un unghi ascuțit cu traheea.

Alte cauze sunt mai puțin frecvente, inclusiv tuberculoza intraluminală, care formează granuloame și atelectazii identificate prin bronhoscopie și care răspund la un tratament cu steroizi și medicamente antituberculoase, precum și adenoamele și lipoamele bronșice pedunculate care provoacă un efect valvular cu obstrucție intermitentă și risc de malignitate.

b. Extraluminal

Cea mai frecventă cauză este obstrucția prin limfadenopatie de origine infecțioasă, cauzată de scăderea clearance-ului mucociliar, cel mai frecvent cauzată de *infecția cu Mycobacterium tuberculosis.* Copiii cu tuberculoză pulmonară activă au adesea contact cu un adult care suferă de tuse cronică sau este diagnosticat cu tuberculoză. Ganglionii limfatici afectați sunt în principal ganglionii paratraheali și intertraheobronșici drepți, datorită aranjamentului circulației limfatice și pentru că *M. tuberculosis* acționează ca un „corp străin ” și ajunge ușor în partea dreaptă. Printre simptome se numără pierderea în greutate, febra și tusea productivă.

În unele regiuni există infecții fungice endemice datorate histoplasmozei și coccidioidomicozei, ale căror simptome sunt similare cu cele ale tuberculozei, provocând obstrucție bronșică și pneumonii bacteriene secundare.

Sarcoidoza este o boală rară, mai frecventă în rândul populației afro-americane; etiologia sa este necunoscută și afectează mai multe sisteme.

Produce granuloame necazeante, frecvent în ganglionii limfatici mediastinali, precum și boli pulmonare, oculare, dermice, neurologice și cardiace. Diagnosticul se bazează pe istoricul clinic și biopsie. Tratamentul este pe bază de steroizi. Inelele vasculare sunt un grup de anomalii anatomice secundare modificărilor dezvoltării embrionare a vaselor pulmonare, în principal a arcului aortic și a arterei pulmonare, care pot comprima căile respiratorii.

95% dintre inele aparțin la patru grupe:

- Arc aortic dublu.
- Arcul aortic drept cu ligamentul arterial stâng sau artera subclaviculară stângă aberantă.
- Compresia arterei nenominate.
- Sling sau hamac al plămânului.

Obstrucția prin compresie directă provoacă, de asemenea, bronhomalacie. Arcul aortic dublu este cel mai frecvent, apărând atunci când al patrulea arc branhial și rădăcinile aortice dorsale persistă pe ambele părți. Acesta comprimă traheea anterior și esofagul posterior. Simptomul principal este stridorul, care este exacerbat de exerciții fizice, alimentație sau exacerbări respiratorii.

Alte simptome includ respirație șuierătoare, tuse, disfagie și complicații infecțioase.

5.1.2 Modificări anatomice și structurale

Acestea includ bronhia traheală, stenoza bronșică, bronhomalacia și bronșiectazia. Bronhia traheală este o bronhiectazie aberantă care adesea își are originea în peretele lateral al traheei, provocând drenaj deficitar și infecții ulterioare. Un mecanism similar apare în stenoza severă sau bronșiectazia, deși rezecția bronhiei traheale este justificată doar în cazuri foarte extreme de pneumonie recurentă; tratamentul conservator și măsurile de susținere sunt în general preferate. Stenozele congenitale produc infecții acute și cronice, în principal atunci când este afectată bronhia principală dreaptă sau bronhia lobului mijlociu. Bronhomalacia este o cauză rară de pneumonie și apare cel mai adesea la sugarii prematuri și copiii cu trisomie 21. Pereții căilor respiratorii sunt mai colapsibili; tratamentul se bazează pe măsuri de susținere și tratament agresiv al infecțiilor, deși unii pacienți beneficiază de presiune pozitivă continuă a căilor respiratorii (CPAP sau BiPAP) sau necesită plasarea unui stent.

Bronșiectazia localizată apare după infecții bacteriene *(Bordetella pertussis),* virale (rujeolă , adenovirus) sau *cu M. tuberculosis* . Colonizarea secundară cu *Haemophilus influenzae* și *Staphylococcus aureus contribuie* la leziuni; simptomele includ tuse recurentă, productivă, respirație șuierătoare, hemoptizie, pierdere în greutate și senzație de hiatus.

Bronșiectazia cilindrică prezintă leziuni ale stratului elastic și muscular, este reversibilă, dar dacă leziunea continuă, apare bronșiectazia saculară, unde creșterea bacteriană continuă în ciuda antimicrobienelor, așadar se recomandă tratamentul chirurgical (rezecție).

5.1.3 Sindromul lobului mijlociu

Bronșiectazia poate fi definită ca o afecțiune selectivă și primară care afectează lobul mijlociu, cu atelectazie totală sau parțială, însoțită de simptome care persistă mai mult de patru săptămâni . Factorii care predispun lobul mijlociu la colaps bronșic includ diametrul său mic și lumenul îngust, unghiul său ascuțit la ramificarea din bronșia intermediară și numărul semnificativ de ganglioni limfatici peribronșici care îl înconjoară. Este separat de lobii superiori și inferiori și nu are ventilație secundară. Dificultatea drenajului duce la o suprainfecție ușoară (50%), care perpetuează procesele inflamatorii din peretele bronșic, provocând în cele din urmă bronșiectazie. Procesele infecțioase (bacteriene și virale) sunt cea mai frecventă cauză, urmate de astm, neuropatii de aspirație, fibroză chistică, diskinezie ciliară și diverse defecte anatomice. Apare foarte frecvent la copiii cu astm, ceea ce sugerează că inflamația intrinsecă și producția mare de mucus contribuie (fig. 37-1 și 37-2).

5.1.4 Leziuni parenchimatoase

Acestea includ: sechestrarea pulmonară, malformația adenomatoidă chistică, chistul bronhogen, hipoplazia pulmonară asociată cu hernie diafragmatică etc., care se pot infecta recurent. Obstrucția căilor respiratorii poate rezulta și din compresia extrinsecă prin limfadenopatie, inele vasculare, chist bronhogen sau cardiomegalie.

Sechestrarea pulmonară este caracterizată prin țesut pulmonar embrionar, nefuncțional, deconectat de arborele traheobronșic și vascularizat de o arteră sistemică, în general o ramură a aortei, în locul arterei pulmonare corespunzătoare. Se disting două varietăți: *sechestrații intralobare, adesea situate în* segmentele mediale sau posterioare ale lobilor inferiori, predominant în stânga, cu comunicare bronșică, motiv pentru care se manifestă frecvent prin tuse cronică din cauza infecției recurente; și *sechestrații extralobare* , separate de plămânul normal, acoperite de propria pleură viscerală, fără comunicare bronșică, uneori în afara cavității toracice, ceea ce le face puțin probabil să se infecteze.

Malformația adenomastoidă chistică pulmonară (MCP) sau malformația congenitală a căilor respiratorii pulmonare este o alterare hamartotică a dezvoltării structurilor endodermale și mezodermale, cu înlocuirea unuia sau mai multor teritorii parenchimatoase cu mase de țesut formate din chisturi umplute cu aer sau mucus, separate prin septuri între care poate exista țesut similar parenchimului; este de obicei conectată cu structuri bronșice și la nivel periferic cu parenchimul aerat.

Aceste chisturi se umflă, se infectează sau se umplu cu mucus, producând pneumonie recurentă și sunt frecvent confundate cu revărsate pleurale loculate. Stocker a distins trei tipuri: I) chisturi mari, II) chisturi de dimensiuni medii și III) chisturi foarte mici care dau aspectul unei structuri spongioase; în prezent, a adăugat încă două tipuri: I) chisturi mici, denumite incompatibile cu viața și IV) chisturi mari, situate periferic.

Un chist bronhogenic este o duplicație sferică a arborelui traheobronșic, rezultată dintr-o anomalie a ramificării sale; acestea sunt cavități închise, căptușite cu epiteliu ciliat și înconjurate de țesut conjunctiv și muscular cu sau fără cartilaj; poate exista și epiteliu esofagian sau gastric, datorită originii embrionare.

Aceste chisturi sunt de obicei umplute cu conținut mucos, sunt situate în trahee sau bronhii și excepțional într-o formă periferică sau în cavitatea pleurală; atunci când dimensiunile lor sunt mari, ele comprimă de obicei arborele traheobronșic dând naștere la manifestări clinice obstructive care rareori se infectează.

6. PNEUMONII MULTILOBARE

Astm sau ca o complicație a acestuia. Obstrucția lumenului bronșic și umplerea spațiilor alveolare cu mucus abundent, gros și vâscos, care este reținut sub formă de dopuri, duce la un episod acut de detresă respiratorie, stare generală alterată și febră, ca semn de suprainfecție a mucusului respectiv. Diagnosticul este ușor de pus la copiii cu antecedente clasice de respirație șuierătoare, atopie, tuse nocturnă și tuse indusă de efort; cu toate

La neumonía recurrente puede considerarse una manifestación más del asma, bien como una forma de presentación ini-

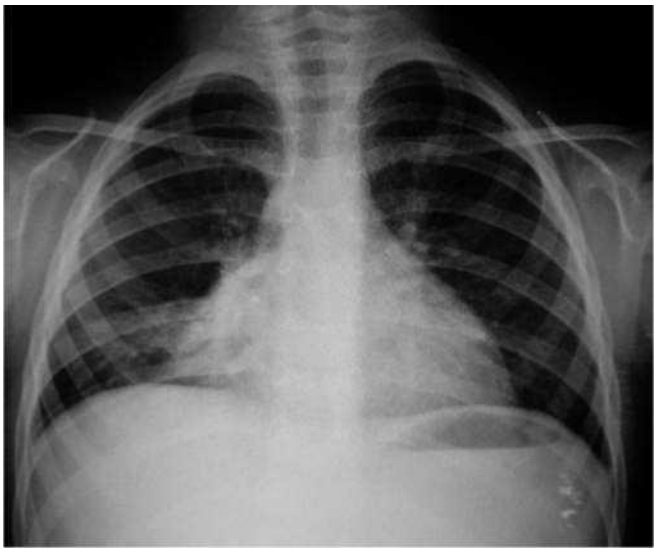


Fig. 37-1. Radiografía posteroanterior de tórax en paciente masculino de nueve años de edad con diagnóstico de asma y síndrome de lóbulo medio.

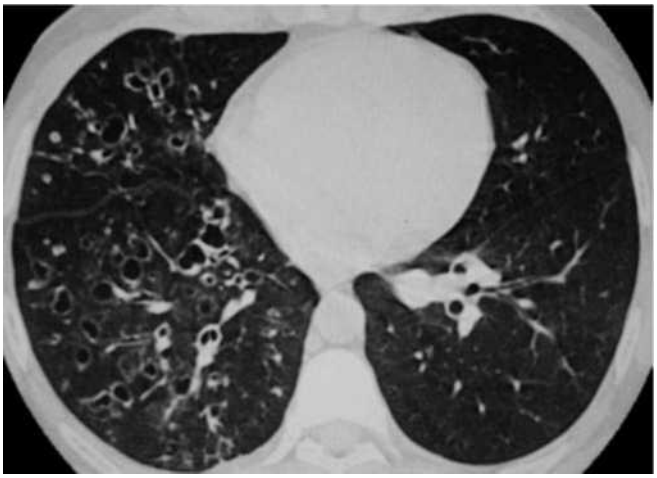


Fig. 37-2. Tomografía computarizada de tórax de alta resolución que muestra bronquiectasias en lóbulos medio e inferior derechos.

acestea, atunci când tabloul este atipic, trebuie efectuată spirometrie cu bronhodilatator, iar dacă aceasta este normală, trebuie efectuat un test de provocare bronșică (exerciții fizice, metacolină etc.). La copiii sub șase ani, se poate utiliza un test terapeutic cu medicamente antiinflamatoare și bronhodilatatoare timp de cel puțin o lună. În până la 30% din cazuri, conform unor studii, procesele alergice sunt confundate cu infecțiile respiratorii. Prezența secrețiilor postnazale sau a secrețiilor în rinosinuzita alergică provoacă tuse nocturnă persistentă care poate imita o origine în căile respiratorii inferioare.

Imunodeficiențe

La copiii cu tulburări imunodeficitare, infecțiile sunt mai severe și cauzate de microorganisme neobișnuite; acestea sunt de obicei simptomatice între episoade. Majoritatea copiilor sănătoși prezintă șase până la zece infecții respiratorii pe an, de obicei de origine virală; acestea se pot agrava dacă merg la creșă sau se află într-un mediu dăunător. Cu toate acestea, atunci când apar mai mult de una sau două infecții bacteriene, trebuie luată în considerare imunodeficiența sau o altă afecțiune subiacentă. În până la 70% din cazuri, bolile respiratorii sunt prima manifestare a imunodeficiențelor. Unele tulburări imunodeficitare se prezintă sub formă de pneumonie, în principal disfuncție a celulelor B cu producție afectată de imunoglobuline; dintre acestea, deficiențele de IgA și IgG sunt asociate cu o anumită susceptibilitate la infecții bacteriene. Dacă se suspectează puternic imunodeficiența, chiar și cu niveluri normale de IgG, trebuie efectuată testarea subclaselor, IgG2, IgG4 sau ambele fiind cele mai frecvente. Deficiențele de complement sunt asociate cu pneumonii piogene recurente care pot duce la bronșiectazie. Pacienții cu defecte fagocitare sau neutropenie ciclică sau cei care primesc imunosupresoare prezintă un risc deosebit de boli ale tractului respirator inferior. Acestea includ boala granulomatoasă cronică, sindromul Chediak-Higashi, sindromul Job și hiperimunoglobulinemia E.

Diskinezie ciliară

Anomaliile de clearance mucusului sau mucociliar pot fi cauzate de fibroza chistică, displazia bronhopulmonară, fistula traheoesofagiană, defecte ale microstructurii și funcției ciliare, tulburări de deglutiție, tuse și alte funcții neuromusculare.

Diskinezia mucociliară primară este un grup eterogen de boli de origine necunoscută, caracterizate prin defecte ultrastructurale și funcționale care provoacă modificări ale motilității ciliare. Acești pacienți au un clearance mucociliar afectat, rezultând o mișcare neregulată ce duce la eliminarea ineficientă a secrețiilor de mucus, a particulelor inhalate, a bacteriilor, a virusurilor etc. Acest lucru duce la afecțiuni cronice precum rinita, sinuzita, otita medie și bronșita, complicația pulmonară predominantă fiind bronșiectazia, care poate duce la pneumonie recurentă. Acest grup include sindromul Kartagener (sinuzită, bronșiectazie și *situs inversus),* sindromul cililor imobili și defecte primare ale motilității și orientării ciliare.

Diskinezia ciliară secundară include toate anomaliile funcționale și ultrastructurale dobândite ale ciliilor. Apare după orice infecție sau inflamație a căilor respiratorii superioare sau inferioare și este, în mod caracteristic, de obicei reversibilă și focală. Anumite boli amplifică anomaliile structurale ale ciliilor, cum ar fi fumatul, infecțiile recurente ale căilor respiratorii superioare și inferioare, displazia bronhopulmonară, infecțiile cu micoplasme și expunerea la dioxid de sulf ($SO2_{)}$.

Fibroza chistică este cea mai frecventă tulburare genetică autosomal recesivă, reflectând mutații într-o genă de pe brațul lung al cromozomului 7, care afectează toate glandele exocrine; este caracterizată prin pneumonie recurentă , sinuzită cronică, steatoree și întârziere a prosperității.

Există un defect în glicoproteina cunoscută sub numele de factor de conductanță transmembranară a cisteinei (CFTR), care funcționează ca un canal de clorură dependent de AMP ciclic în membrana apicală a celulelor epiteliale, ceea ce provoacă mucus vâscos ușor colonizat de *Staphylococcus aureus* și *Pseudomonas aeruginosa.*

Incapacitatea de a elimina secrețiile vâscoase provoacă leziuni progresive care culminează cu bronșiectazie. Toți copiii cu pneumonie recurentă trebuie evaluați prin electroliți din sudoare (Fig. 37-3).

Aspirație

De obicei, este atât acută, cât și cronică; modifică apărarea gazdei și este legată de modificări ale căilor respiratorii superioare , imaturitate sau modificări ale înghițirii, reflux gazos.

Fig. 37-3. Radiografie toracică posteroanterioră a unui elev de 10 ani, diagnosticat cu fibroză chistică, care prezintă leziuni structurale avansate.

aspirația esofagiană, retardul psihomotor, epilepsia și tulburările neuromusculare. Unii autori diferențiază între pneumonită (aspirația conținutului gastric steril care provoacă o reacție inflamatorie intensă) și pneumonie (aspirația materialului orofaringian colonizat), deși acest lucru este impracticabil. Prezența lipofagelor în secrețiile respiratorii este puternic sugestivă pentru aspirație, iar unii autori, precum Colombo și Hallberg, o consideră o dovadă a pneumoniei de aspirație, deși nu este un test specific pentru aspirația gastrică, dar este mai sensibil decât testele radiologice. Refluxul gastroesofagian se poate manifesta ca o boală respiratorie cu simptome la nivelul căilor respiratorii superioare (tuse cronică, adenoamigdalită, sinuzită, laringită, stridor laringian, laringotraheită, stenoză subglotică, laringospasm, apnee, sindrom de stop cardiac brusc) sau al căilor

respiratorii inferioare (tuse cronică, bronșită cronică sau recurentă, bronșiolită, pneumonie cu sau fără bronhospasm și astm dificil de gestionat). Dacă aspirația este severă sau recurentă, aceasta poate evolua spre bronșiectazie, bronșiolită obliterantă și chiar fibroză pulmonară. Refluxul gastroesofagian este dificil de documentat cu tehnici radiologice sau monitorizare a pH-ului, deoarece acestea nu sunt specifice pentru aspirație. Cu toate acestea, seria esofagogastroduodenală rămâne principalul instrument de diagnostic și, deși nu este specifică, exclude prezența unei fistule traheoesofagiene, a fisurilor laringiene sau a inelelor vasculare. Scintigrafia de reflux cu trasare pulmonară și golire gastrică (scintigrafie) utilizând technețiu-99, prin producerea de imagini întârziate, permite detectarea aspirației (Fig. 37-4).

Boli neuromusculare

Pneumonia recurentă este o cauză frecventă de morbiditate la acești pacienți, ai căror factori de risc includ aspirația , reflexul de tuse slab din cauza slăbiciunii musculare abdominale și atelectazia din cauza capacității vitale scăzute. Aceștia sunt infectați cu organisme dobândite în comunitate și sunt afectați mai grav.

Tulburări cardiocirculatorii

Cardiopatia congenitală poate provoca obstrucție bronșică extrinsecă din cauza hiperfluxului pulmonar (șunturi stânga-dreapta): defecte septale interventriculare, defect de canal atrioventricular, transpoziție a marilor artere cu defect septal ventricular și permeabilitate a canalului arterial. Edemul secundar creșterii presiunii în atriul stâng provoacă repercusiuni interstițiale (leziuni ale valvei mitrale, cor triatriatum, retur venos pulmonar anormal etc.).

7. EVALUARE CLINICĂ

Diagnosticul pneumoniei recurente la copii depinde de o evaluare atentă a fiecărui episod, cu o analiză completă a tuturor radiografiilor disponibile.

Momentul, localizarea, simptomele prodromale, frecvența recurențelor și severitatea infecțiilor pot oferi informații importante despre etiologia pneumoniei, la fel ca și aspectul radiologic unilobar sau multilobar, care va determina abordarea diagnostică. Cu toate acestea, nu este posibil să se definească...

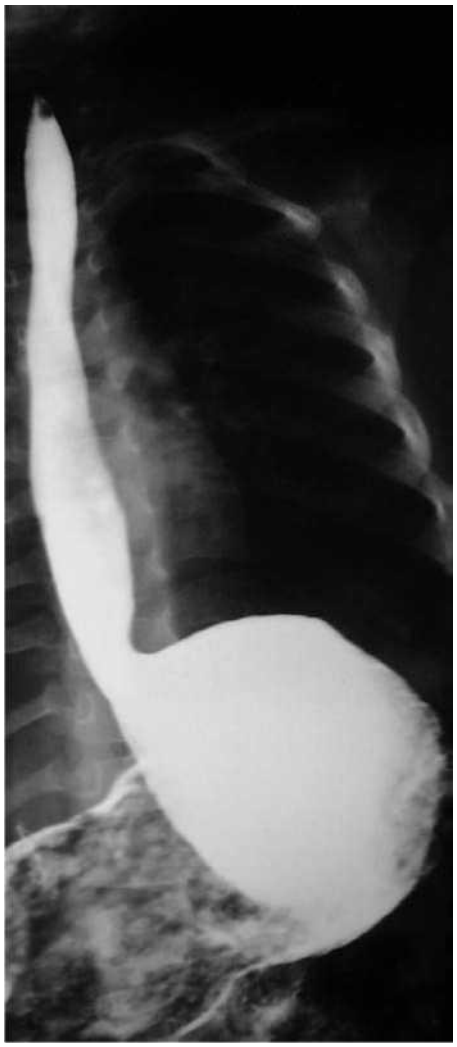


Fig. 37-4. Reflux de gradul III: treimea proximală a esofagului.

o serie rigidă de studii, ci mai degrabă ar trebui definită în contextul istoricului medical și al examenului fizic al fiecărui pacient.

7.1 Dosar medical

Simptomele și semnele sunt variabile și depind de etiologie , vârsta pacientului și severitatea bolii:

- Manifestări nespecifice: febră, frisoane, cefalee , stare generală de rău, simptome gastrointestinale (anorexie, vărsături, dureri și distensie abdominală), iritabilitate și pierdere în greutate.
- Manifestări respiratorii: tahipnee, dispnee , mormăituri, tuse, expectorație, hemoptizie, durere în piept, dilatarea nasului și retracții intercostale.
- Semne de pneumonie: La sugari, crepitanții pot lipsi, iar sunetele respiratorii pot fi diminuate. La copiii mai mari, poate fi prezent sindromul de consolidare pulmonară cu mișcări respiratorii scăzute, fremitus vocal crescut, matitate la percuție,

sunete respiratorii scăzute, transmitere vocală crescută, crepitanți și, ocazional, sunete respiratorii bronșice.

Simptome precum otita medie, sinuzita, deficitul de creștere sau malabsorbția sunt asociate cu disfuncție ciliară. Sputa cu miros neplăcut sugerează bronșiectazie. La copiii cu vârsta cuprinsă între unu și trei ani, prezența pneumoniei recurente necesită excluderea aspirării cu corp străin. Un istoric familial de decese inexplicabile sugerează imunodeficiențe sau boli genetice. Mersul la creșe, fumatul pasiv și expunerea la aeroalergeni sau poluarea mediului sunt factori de risc pentru bolile recurente ale tractului respirator inferior. Mai multe medicamente pot induce probleme pulmonare (captopril, tuse; aspirină, respirație șuierătoare; antagoniști ai receptorilor de leucotriene, opacități pulmonare), așadar este necesară o investigație amănunțită. Detalii privind tratamentele, necesarul de oxigen, istoricul neonatal, bolile subiacente, intervențiile chirurgicale, factorii declanșatori ai simptomelor, malformațiile congenitale și imunodeficiențele cunoscute sunt, de asemenea, importante.

7.2 Examen fizic

Examinarea poate dezvălui fenotipuri sugestive pentru anumite patologii (trisomia 21 sau imunodeficiențe). Greutatea și înălțimea pot fi normale în stadiile incipiente ale bolilor sistemice. Semnele vitale vor fi înregistrate în repaus, frecvența respiratorie va fi evaluată timp de un minut și saturația de oxigen va fi inclusă. Prezența febrei sugerează o etiologie infecțioasă acută și nu neapărat colonizare. Examinarea capului și a gâtului poate releva otită medie sau sinuzită; aceasta din urmă poate provoca tuse cronică. Otita cronică sugerează disfuncție ciliară și, la copii, sindromul Wiskott-Aldrich. Prezența polipilor nazali la copii necesită prescrierea de electroliți din sudură și excluderea fibrozei chistice. Boala parodontală sugerează imunodeficiență datorată fagocitozei afectate; candidoza orală sugerează disfuncție a celulelor T, deși poate apărea și la copiii cu utilizare cronică de steroizi inhalatori. Dentiția anormală se găsește în sindromul hiperimunoglobulinei E. La copiii alergici, căutați semne de conjunctivită, sinuzită, pleoape Denny, o linie nazală transversală, dermatită atopică și astm. Examinarea toracică include modelul respirator, dilatarea nasului, retracțiile, utilizarea mușchilor accesorii, scolioza și deformarea sau asimetria toracică. Auscultația poate releva crepitații bronșice sau alveolare. Auscultația detaliată a tuturor segmentelor sugerează alterarea sunetelor respiratorii. Respirația șuierătoare, dacă este difuză, sugerează astm sau boli de inimă; în caz contrar, sugerează aspirația de corp străin și bronhomalacie, care sunt localizate. Examinarea cardiacă poate releva sufluri sau levocardie, care apare la 50% dintre pacienții cu diskinezie ciliară, așa că trebuie luată în considerare biopsia nazală. Cianoza și clubbing-ul digital, prezente în fibroza chistică, bronșiectazie și cardiopatie congenitală cianotică, trebuie căutate în mod intenționat (Tabelul 37-4).

8. EXAMENE DE LABORATOR ȘI DIAGNOSTIC

Toți pacienții trebuie stabilizați înainte de a fi solicitați orice teste, menținând o oxigenare și o ventilație adecvate.

Tabelul 37-4. Algoritm de evaluare în pneumonia recurentă

ANAMNEZ MEDICAL
EXAMEN FIZIC EVALUARE DETALIATĂ A TUTUROR RADIOGRAFIILOR TORACICE

Astm? -<■ Da *+ Dovezi de pneumonie recurentă Nu Urmărire radiografică

UNILOBAR

Yo

Bronhoscopie, esofagoscopie, tomografie computerizată, imagistică prin rezonanță magnetică, baciloscopie, colorație Gram și cultură
Teste cutanate:

- Histoplasmoză
- Coccidioidomicoză
- Tuberculoză

Electrocardiogramă, ecocardiogramă, scintigrafie de perfuzie ventilatorie, angiografie
Teste funcționale respiratorii

MULTILOBAR

Monitorizarea pH-ului seriei esofago-gastroduodenale și a mecanismului de deglutiție Teste funcționale respiratorii:

- spirometrie cu bronhodilatator
- testul cu metacolină

Electroliți în transpirație
Mutația genei CFTR
Biopsie ciliară
Cuantificarea imunoglobulinelor și a subclaselor
Leucocite și diferențial
Albastru de tetrazoliu
HIV
Electrocardiogramă
Ecocardiogramă
Bronhoscopie, lavaj bronhoalveolar, lipofage

BIOPSIE PULMONARĂ

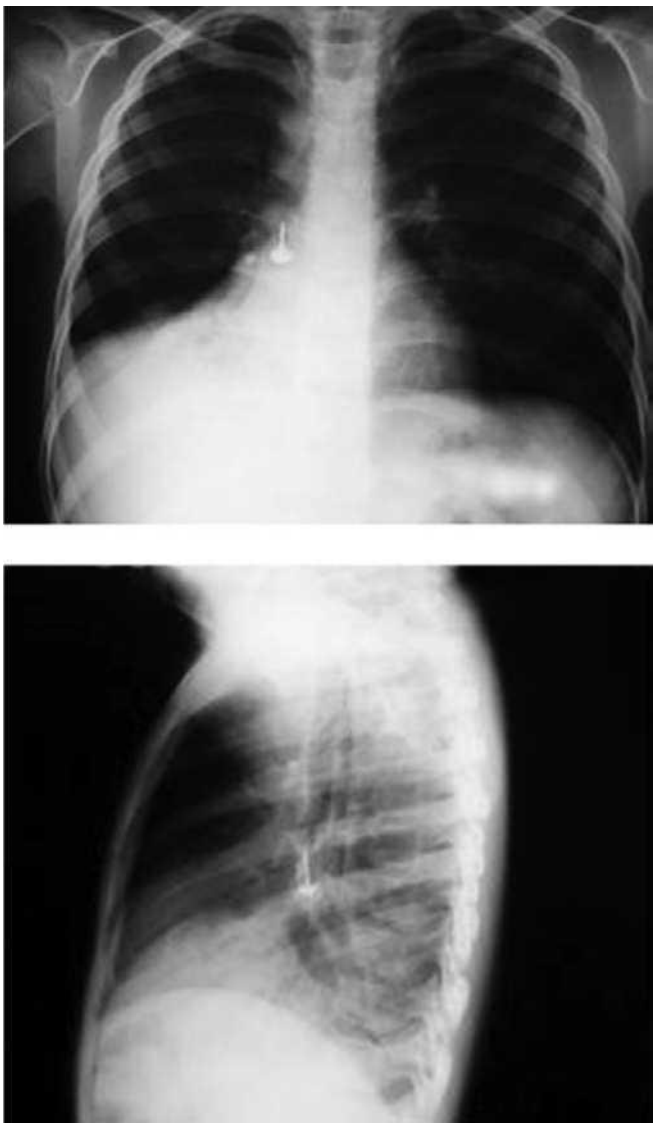


Fig. 37-5. Radiografii toracice posteroanterior și lateral care arată corp străin metalic în bronhia intermediară și atelectazia lobului mijlociu.

Evaluarea începe cu măsurarea saturației oxigenului prin pulsoximetrie, urmată de analiza gazelor sanguine arteriale. Dacă este prezentă o tuse productivă, se recomandă colorația Gram și cultura. O radiografie toracică simplă este obligatorie la toți pacienții cu suspiciune de pneumonie recurentă, atât cu proiecții posteroanterior, cât și lateral. Este necesară o analiză detaliată a radiografiilor disponibile, care să facă distincția între pneumonia recurentă și cea persistentă și să ghideze evaluarea ulterioară. Dacă se constată anomalii radiologice focale, este obligatorie bronhoscopia, CT-ul toracic, RMN-ul sau angiografia, în funcție de constatări. Când sunt prezente constatări focale, trebuie efectuat și un test cutanat la tuberculină sau alte teste fungice, în funcție de zona endemică. Dacă anomaliile radiologice sunt generalizate, istoricul clinic va indica anumite patologii. La copiii cu dificultăți de înghițire sau afecțiuni neurologice, trebuie efectuată o serie gastrointestinală superioară cu evaluarea mecanismului de înghițire. În unele instituții, se preferă monitorizarea pH-ului. Copiii cu vârsta peste cinci ani trebuie supuși spirometriei înainte de a primi bronhodilatatoare inhalatorii. Dacă testul sugerează astm, trebuie repetat testul bronhodilatator, testul de bronhoprovocare cu metacolină, exercițiile fizice și aerul rece. La copiii foarte mici, trebuie efectuat un test terapeutic cu bronhodilatatoare și medicamente antiinflamatoare. Deoarece astmul este cea mai frecventă cauză de pneumonie recurentă sau persistentă, acesta trebuie considerat prima opțiune etiologică. Dacă se suspectează fibroza chistică, trebuie efectuat un test electrolitic în sudoare, chiar dacă nu există dovezi de malabsorbție sau malnutriție, deoarece 20% dintre copiii cu fibroză chistică pot avea o funcție pancreatică adecvată. Trebuie efectuate teste mai complete ale funcției imunitare atunci când istoricul clinic o sugerează. Otita medie sau sinuzita recurentă la copiii fără suspiciunea de fibroză chistică sugerează efectuarea unei biopsii nazale pentru a exclude diskinezia ciliară.

Numărul total de celule din sânge din hemoleucogramă poate indica anumite patologii; de exemplu, anemia sugerează hemoglobinopatie sau boală cronică, trombocitopenie, boală malignă sau sindromul Wiskott-Aldrich; analiza leucocitozei poate releva granulocitopenie, eozinofilie periferică, limfopenie sau malignitate.

Copiii cu abcese cutanate recurente sau gingivită vor fi evaluați cu număr total de neutrofile și teste mai specifice, cum ar fi albastrul de tetrazoliu. Infecția fungică recurentă sau un răspuns anormal la virusuri sugerează imunodeficiență sau disfuncție a celulelor T; prin urmare, studiile inițiale vor include teste cutanate prin puncție cu antigene comune *(Candida* sau toxoid difterico-tetanic) și teste imunologice pentru virusul imunodeficienței umane.

În cele din urmă, un istoric de infecție recurentă cu piogeni necesită evaluarea cantitativă a imunoglobulinelor, inclusiv a subclaselor IgG, complementului CH50, C3 și C4 (Fig. 37-5).

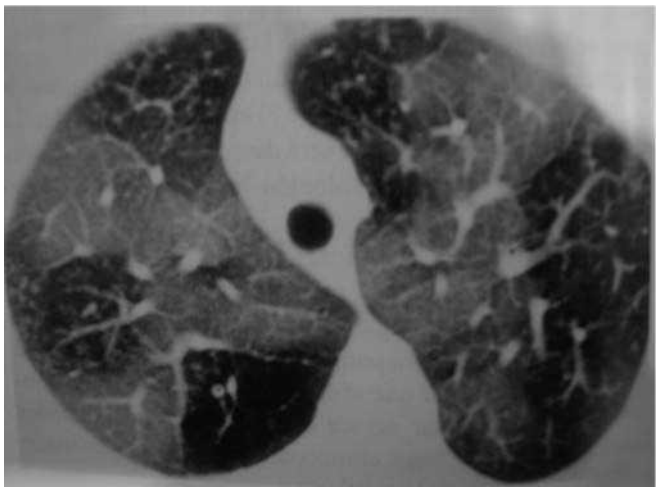


Fig. 37-6. Tomografie computerizată de înaltă rezoluție a toracelui care prezintă un model mozaicat la un pacient cu bronșiolită obliterantă.

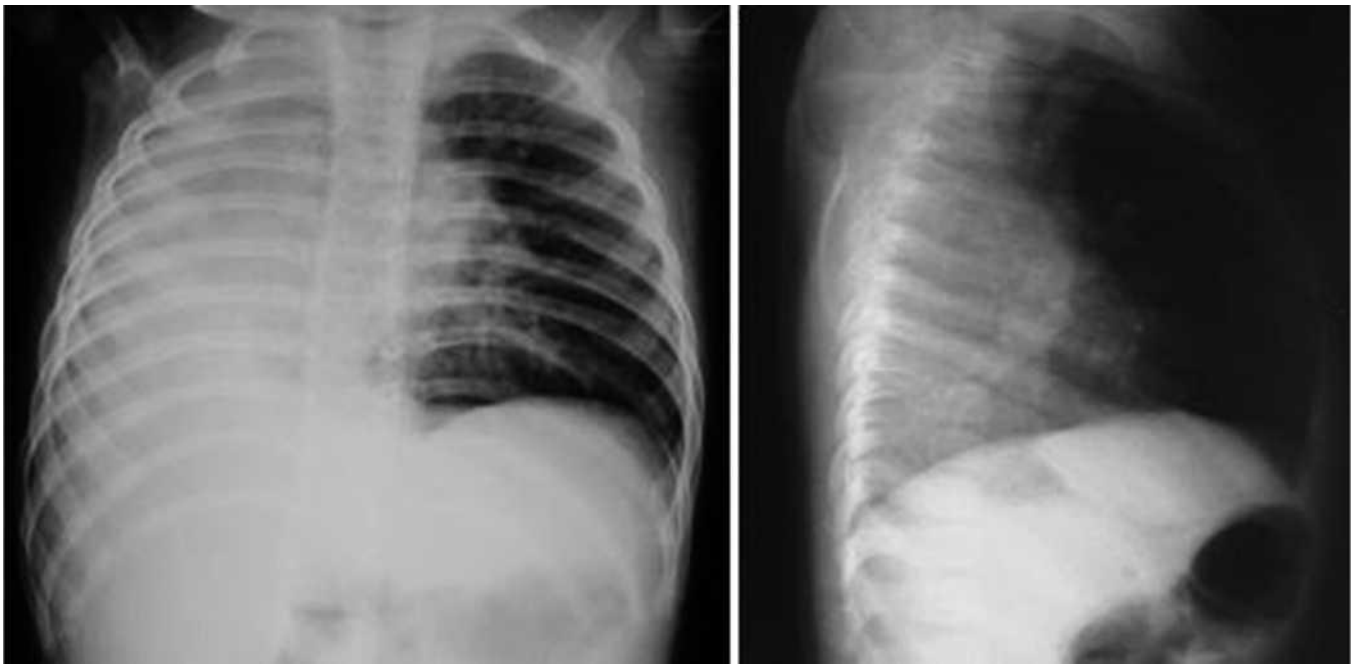


Fig. 37-7. Radiografía de tórax posteroanterior que muestra opacidad homogénea en todo el hemitórax derecho y lateral que muestra sobredistensión izquierda.

9. DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

Prezența simptomelor, semnelor și consolidării radiologice poate fi condiționată de diverse patologii care simulează pneumonia recurentă fără a fi în realitate așa, inclusiv timusul proeminent, atelectazia, malformațiile congenitale (de exemplu, agenezia pulmonară) și insuficiența cardiacă congestivă; cu toate acestea, trebuie luate în considerare anumite date care ghidează etiologia, cum ar fi vârsta și istoricul pacientului.

10. TRATAMENT

Tratamentul va fi specific fiecărei entități patologice, fie că este vorba de astm, fibroză chistică, aspirație cronică, reflux gastroesofagian, imunodeficiențe etc., conform ghidurilor stabilite. Suportul nutrițional, exercițiile fizice, fizioterapia respiratorie și evitarea fumului de țigară sau a alergenilor sunt importante pentru rezolvarea bolii. Pacienții cu boli congenitale sau dobândite localizate pot necesita rezecție chirurgicală. În majoritatea cazurilor, o evaluare amănunțită va conduce clinicianul la stabilirea unui plan de tratament adecvat.

11. COMPLICAȚII

După pneumonia recurentă, se pot dezvolta complicații precum bronșiectazia și bronșiolita obliterantă , care sunt condiții pentru suprainfecție și constituie un cerc vicios.

Bronșiolita obliterantă se caracterizează prin leziuni ale căilor respiratorii de dimensiuni mici (mai puțin de 2 mm) și poate fi constrictivă (fibroză a peretelui bronșic) sau proliferativă (cu sau fără pneumonie organizată, cu țesut de granulație endobronșic).

Bronșiectazia este o dilatare anormală și ireversibilă a bronhiilor de dimensiuni medii, însoțită de modificări ale peretelui acestora, care provoacă fenomene inflamatorii, cu alterarea secrețiilor și a motilității ciliare (fig. 37-6).

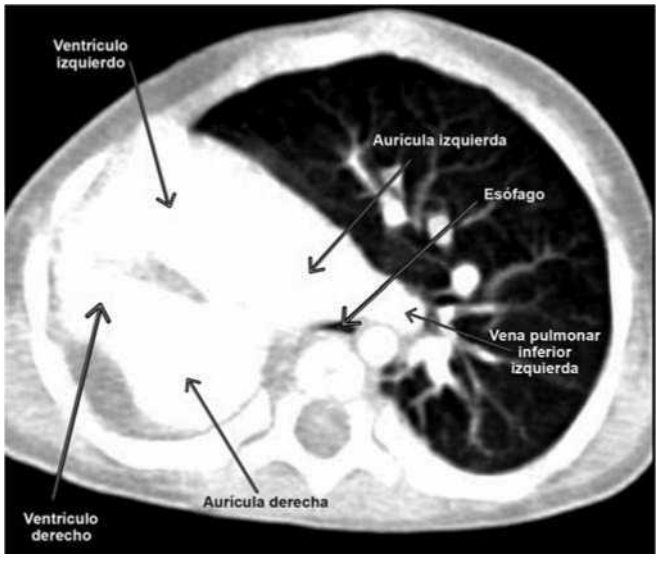


Fig. 37-8. Tomografie computerizată cu substanță de contrast a toracelui, secțiune axială, fereastra parenchimatoasă: mediastin deviat spre dreapta din cauza absenței plămânului drept și a supradistensiei compensatorii a plămânului stâng.

Fig. 37-9. Reconstrucción coronal que muestra ausencia de bronquio y pulmón derecho.

12. CONCLUZIE

Pneumonia recurentă la copii reprezintă o provocare pentru medici din cauza naturii nespecifice a simptomelor și, uneori, a imposibilității de a efectua studii mai detaliate care să permită concluzii diagnostice convingătoare. Trimiterea la un specialist trebuie luată în considerare pentru copiii cu simptome atipice sau severe sau pentru cei care nu răspund la tratament.

13. CAZ CLINIC

Băiețel de șapte luni, spitalizat pentru pneumonie la vârstele de patru și șase luni. În prezent asimptomatic. Rezultat al unei a doua sarcini, naștere vaginală spontană la termen. „ Respirație agitată de la naștere." Greutate: 6.430 g (percentila 3); lungime: 68 cm (percentila 25). Temperatură: 36 ° C; frecvență respiratorie: 40/min; frecvență cardiacă: 145/min; saturație de oxigen în aerul camerei: 92-96%. Torace: volum scăzut al hemitoracelui drept. Absența sunetelor respiratorii la baza dreaptă a câmpurilor pulmonare. Zgomote cardiace pe linia axilară anterioară dreaptă. Fără cianoză sau senzație de hiatus (Fig. 37-7 până la 37-9).

LITERATURĂ

Abdullah F, Owayed A, Campbell D, Wang E. Cauzele subiacente ale pneumoniei recurente la copii. *Arch Pediatr AdolescMed,* 2000;154:190-194.

Cortés B. Pneumonie recurentă la copii. *În:* Hernández E, Furuya MEY. Boli respiratorii pediatrice. 1-a ed. Mexic: El Manual Moderno , 2002;203-208.

Craven E, Hillman B. Pneumonie recurentă și persistentă. *În:* Hilman. Boli respiratorii pediatrice. Ediția 1. Philadelphia: W. B. Saunders 1993; 153-162.

Heffelfinger JD, Timothy E, *și alții* . Evaluarea copiilor cu pneumonie recurentă diagnosticată conform criteriilor Organizației Mondiale a Sănătății. *Pediatr Infect Dis J,* 2002;21(2):108-112.

Inselman L. Imunoglobulină recurentă pentru pneumonie. O deficiență legată. *În:* Inselman L. Pediatric Pulmonary Pearls. Ed. 1a. Hanley și Belfus, 2001;107-108.

Kaplan K, Bejerle E, Faro Albert. Pneumonia recurentă la copii. Prezentare de caz și abordare a diagnosticului. *Clin Pediatr* (Phila), 2006;45:15-22.

Kazachkov M, Muhlebach M, Livasy C, Noah T. Indicele macrofagelor încărcate cu lipide și inflamația în fluidele de lavaj bronhoalveolar la copii. *Eur Respir J,* 2001;18:790-795.

Kurland G, Michelson P. Bronșiolita obliterantă la copii. *Pediatr Pulmonol,* 2005;39:193-208.

Lambarri J, García Martínez JM, Aburto B. Inmunodeficiencias primarias. *Ann Pediat* , 2004;60(Supl 1):19-23.

Lambarri J, Miranda G, Aldamiz-Echeverría. Malformații vasculare pulmonare. *În:* Cobos N, Pérez-Yarza. Tratat de pneumologie pediatrică . 1-a ed. Mexic: Ergon, 2003;259-275.

Lezana Fernández JL. Fibroza chistica. *În:* Hernández E, Furuya MEY. În bolile respiratorii pediatrice. 1-a ed. Mexic: El Manual Moderno, 2002;471-489.

Lodha R, Puranik M, Natchu UCM, Kabra SK. Pneumonie recurentă în drenul pediatric: profil clinic și cauze subiacente. *Acta Paediatr* , 2002;91:1170-1173.

Miller M, Ben-Ami T, Daum R. Pneumonia bacteriană la nou-născuți și copii mai mari. *În:* Taussig L, Landau I. Medicină respiratorie pediatrică. 1999;595-664.

Oliva, Suárez și Rodríguez. Atelectazie. *În:* Cobos N, Pérez-Yarza. Tratat de pneumologie pediatrică. 1-a ed. Mexic: Ergon, 2003; 863-876.

Panitch H. Evaluarea pneumoniei recurente. *Pediatr Infect Dis J,* 2005;24:265-266.

Pérez-Ruiz, Barrio-Gómez. Bronhoscopia flexibilă la copii: indicații și aspecte generale. *An Pediatr* , 2004;60(4):354-366.

Sansores Martínez RH, Acuña Kaldman M, Castañeda R, et al. Consens național privind utilizarea antimicrobienelor în pneumonia dobândită în comunitate. *Neum Cir Tórax,* 2004;63(2):67-78.

Vaughan D, Katkin J. Pneumonii cronice și recurente la copii. *Semin Respir Infect,* 2002;17(1):72-84.

Wald ER. Pneumonie recurentă și nerezolvabilă la copii. *Semin Respir Infect,* 1993;8(1):46-58.

CAPÍTULO 38

Copilul cu infecții respiratorii recurente

Dr. Cirilo Pineda Tapia

Conținut

- 1. Introducere
- 2. Definiţie
- 3. Sinonimie
- 4. Epidemiologie
- 5. Etiologie
- 6. Simptome
- 7. Fiziopatologie
- 8. Diagnostic de laborator
- 9. Diagnostic diferențial
- 10. Complicații
- 11. Prognoză
- 12. Tratament
- 13. Prevenirea și utilizarea
- 14. Caz clinic
- 15. Concluzii
- Literatură

1. INTRODUCERE

Infecțiile respiratorii acute sunt principala cauză a vizitelor medicale la toate grupele de vârstă, predominând infecțiile nespecifice ale tractului respirator superior, reprezentând până la 97,6% din totalul infecțiilor respiratorii. Aceasta contrastează puternic cu infecțiile severe, cum ar fi pneumonia și bronhopneumonia, care reprezintă mai puțin de 0,5% din total. La copii, aceste infecții sunt deosebit de răspândite, reprezentând mai mult de un sfert (32,2%) din totalul infecțiilor la copiii sub cinci ani. Deși nu pun viața în pericol, ele provoacă un disconfort semnificativ atât copiilor, cât și părinților, rezultând costuri ridicate pentru medicamente, vizite medicale și absențe școlare pentru copii, precum și absențe de la serviciu pentru părinți. Cu toate acestea, ele sunt adesea importante și pentru că sunt necesare pentru maturarea sistemului imunitar în primii ani de viață.

2. DEFINIŢIE

Infecțiile respiratorii recurente sunt cele care apar mai frecvent decât de obicei, luând în considerare vârsta, mediul și diagnosticul anatomopatologic sau nozologic. Este important să se facă distincția între infecțiile recurente și infecțiile pe termen lung, prelungite sau cronice, cu care sunt adesea confundate. Acestea din urmă sunt cele care durează mai mult decât în mod normal. Se observă că majoritatea infecțiilor respiratorii acute sunt autolimitative și durează nu mai mult de 15 zile, de obicei nu mai mult de 10 zile. Într-un studiu realizat de Ellen R. Wall și colegii săi pentru a determina durata obișnuită a infecțiilor tractului respirator superior, aceștia au constatat că durata medie a variat între 6,6 și 8,9 zile. Procentul de infecții aparent simple care au durat mai mult de 15 zile a fost de 6,5% pentru copiii îngrijiți la domiciliu și de 13,1% pentru cei care frecventează creșe sau creșe. Se recunoaște că frecvența normală a fiecăreia dintre acestea poate varia în funcție de organele afectate, agenții etiologici și vârsta pacienților, printre alți factori care sunt menționați ulterior.

În condiții normale, fără nicio boală preexistentă , copiii au de obicei:

- Șase până la 12 cazuri de rinofaringită sau răceală comună pe an.
- Cei care frecventează creșe sau locuri de concentrare - suferă de până la două ori mai mult.
- Cei care locuiesc în zone urbane își dublează frecvența față de cei care locuiesc în zone rurale.
- Aceștia pot avea în medie două episoade de otită pe an.
- Suferă de până la trei episoade de sinuzită și prezintă până

la două episoade de laringită într-un an.
- În condiții normale, aceștia pot suferi de pneumonie o dată pe an și nu mai mult de două ori în întreaga lor viață.
- Copiii sub un an prezintă un risc mai mare de a suferi de infecții respiratorii și reprezintă 31% din infecțiile respiratorii la copiii sub cinci ani și 38% din infecțiile tractului respirator inferior , așadar se recunoaște că cei din această grupă de vârstă reprezintă populația cea mai susceptibilă, cu un risc mai mare de boli care pot duce la deces.

Dacă frecvența fiecăreia dintre infecțiile respiratorii menționate mai sus crește, acestea necesită investigații suplimentare pentru a exclude o boală asociată care cauzează creșterea frecvenței și duratei acestor infecții.

3. SINONIMIE

Sunt cunoscute și sub denumirea *de infecții recurente, infecții recurente.*

4. EPIDEMIOLOGIE

Infecțiile respiratorii acute reprezintă principala cauză a vizitelor la asistența medicală primară pentru toate vârstele, cu o predominanță la copiii sub cinci ani, care se îmbolnăvesc în mod repetat din cauza diferiților factori, care vor fi menționați ulterior; cu toate acestea, există unele condiții care cresc frecvența acestora, legate de aspectele climatice, dezvoltarea socială, supraaglomerarea, vârsta etc.

Deși lipsesc statistici privind frecvența infecțiilor recurente în populația generală , un studiu longitudinal realizat în Olanda, care a inclus 1.439 de copii cu vârste cuprinse între 0 și 21 de ani, a observat că, într-o cohortă de 693 de participanți, 161 (23%) au suferit infecții recurente ale tractului respirator superior, definite ca patru sau mai multe episoade de faringită, durere de urechi, febră sau secreții auriculare într-un an, dintre care doar șapte (1%) au prezentat infecții persistente. În Statele Unite, s-a estimat că cei patru milioane de copii născuți anual prezintă între 12 și 32 de milioane de episoade de infecții ale tractului respirator superior, ceea ce înseamnă că au între trei și opt episoade de infecții respiratorii pe an. Aproximativ 20 până la 53% din populația infantilă suferă de mai multe afecțiuni respiratorii care necesită spitalizare pentru bronșiolită, ceea ce crește costurile asistenței medicale. Frecvența infecțiilor respiratorii este semnificativ mai mare la copiii sub cinci ani; cu cât copilul este mai mic, cu atât frecvența este mai mare. Cel mai frecvent diagnostic a fost infecția tractului respirator superior, rinofaringita sau răceala comună fiind cea mai frecventă, urmată de otită și sinuzită. Durata simptomelor a fost, de asemenea, mai lungă la copiii care frecventează unități de îngrijire sau creșe. Printre infecțiile respiratorii inferioare, bronșita recurentă și bronșiolita cu sindrom de hiperreactivitate bronșică au fost, de asemenea, semnificative. Pneumonia recurentă a fost rară și adesea asociată cu o boală sau o afecțiune preexistentă. Mamele copiilor cu infecții respiratorii care au frecventat creșe și probabil și alți membri ai familiei au fost, de asemenea, afectați de infecțiile copiilor lor. Aproape jumătate dintre mame (46,5%) au raportat două sau mai multe simptome în decurs de două săptămâni de la infecția respiratorie a copilului lor, 15% au necesitat un examen medical, iar 13,0% au fost imobilizate la pat din cauza simptomelor timp de o medie de 5,5 zile. Părinții sunt afectați și din punct de vedere profesional, deoarece, pe lângă grija de a avea un copil bolnav sau de a se îmbolnăvi ei înșiși, trebuie să se odihnească și să lipsească de la serviciu.

5. ETIOLOGIE

Virusurile sunt principala cauză a infecțiilor respiratorii recurente în populația generală și cu atât mai mult la copii. Cele mai frecvent implicate virusuri, în ordinea importanței, sunt rinovirusul, enterovirusul și virusul sincițial respirator (VSR), adesea asociate cu infecții bacteriene precum otita medie acută și sinuzita. S-a observat că, chiar și în faringita exudativă, aceiași virusuri (adenovirus , virus Epstein-Barr, parainfluenza, gripa A, herpes simplex și VSR) sunt cei mai frecvenți agenți cauzali, mai mult decât bacteriile. Printre bacterii, streptococii beta-hemolitici non-grup A sunt și mai frecvenți, iar în 5% din cazuri *sunt implicate și unele bacterii atipice, cum ar fi Mycoplasma pneumoniae.*

Uneori, amigdalita sau faringita recurentă sau cronică este cauzată de alți agenți infecțioși decât cei obișnuiți. Persistența agenților patogeni comuni și oportuniști în amigdalita recurentă, precum și implicarea bacteriilor anaerobe, este favorizată de prezența amigdalelor mărite care adăpostesc microbi în miezul lor, protejat de țesut fibros, ceea ce îngreunează pătrunderea antibioticelor. Pe de altă parte, utilizarea antibioticelor împotriva microbilor comuni promovează proliferarea microbilor oportuniști sau rezistenți, care pot proteja microbii sensibili la penicilină prin producerea de beta-lactamaze. Recuperarea anaerobilor precum *Bacteroides,* speciile de Fusobacterium , *Prevotella* și coci, precum și a anaerobilor producători de beta-lactamaze, din centrul amigdalelor mărite sugerează implicarea lor în cazurile de amigdalită recurentă.

6. SIMPTOME

Simptomele infecțiilor respiratorii recurente corespund datelor clinice cauzate de afectarea zonei anatomice afectate și de agenții infecțioși implicați în mod tipic. Acestea sunt adesea însoțite de inflamație care provoacă disconfort specific, se pot prezenta cu febră de intensitate variabilă sau fără febră și afectează de obicei aceeași zonă anatomică, de fiecare dată cu un interval asimptomatic între episoade. Persoanele care prezintă manifestări clinice persistente justifică, de asemenea, o revizuire a diagnosticului.

7. FIZIOPATOLOGIE

Majoritatea copiilor cu infecții recurente sunt în rest sănătoși. Cincizeci la sută nu prezintă anomalii patologice asociate și se ameliorează odată cu vârsta; 30% au o alergie asociată; 10% au o boală semnificativă, dar non-imunologică; și doar 10% au o imunodeficiență primară sau secundară. Motivul invocat pentru numărul crescut de infecții în copilăria timpurie este imaturitatea funcțională a mecanismelor de apărare specifice și nespecifice. Există un grad de imaturitate imunologică, care constă în incapacitatea copiilor mici de a dezvolta un răspuns imun adecvat la stimulii microbieni, cum ar fi binecunoscutul răspuns slab la antigenele polizaharidice înainte de vârsta de trei ani. În uter, tipul de răspuns al limfocitelor CD4+ din subpopulația de limfocite Th2 previne respingerea, dar la naștere, acest lucru îi predispune la infecții și probleme alergice. Expunerea timpurie la microbi schimbă acest model într-un răspuns Th1 cu o predominanță a

citokinelor, cum ar fi interferonul gamma. Această dezvoltare naturală a mecanismelor de apărare, împreună cu factorii asociați, cum ar fi starea nutrițională adecvată, sporește răspunsul la infecții.

Agenți infecțioși. Infecțiile produc atât modificări structurale, cât și funcționale. Unele sunt benefice și induc maturarea sistemului imunitar, dar altele sunt dăunătoare și sunt responsabile de modificări care favorizează atât infecțiile recurente, cât și procesele funcționale non-infecțioase legate de acumularea de secreții, hiperreactivitatea căilor respiratorii și modificări imunologice legate de atopie sau alergii. Cu toate acestea, ele pot avea și un anumit factor de protecție împotriva acestei patologii, în funcție de agenții infecțioși. Infecțiile bacteriene la o vârstă fragedă par să aibă un rol protector, în timp ce unii virusuri, cum ar fi virusul sincițial respirator, printre altele, pot contribui la inflamația prelungită a căilor respiratorii, modificându-le funcția, ceea ce provoacă hiperreactivitate bronșică și alterează răspunsul imun.

În prezența unei infecții respiratorii, apare inflamație de grade diferite, în funcție de severitatea infecției, care este legată de vârstă, factorii predispozanți și agentul cauzator. Această inflamație deteriorează epiteliul respirator, provocând edem din cauza vasodilatației microcirculației epiteliale. Aceasta duce la edem tisular, distrugerea epitelială și acumularea de secreții și mucus, rezultând obstrucția ulterioară a căilor respiratorii. În plus, aparatul mucociliar este afectat de distrugerea epitelială, iar dismotilitatea ciliară este cauzată de modificări structurale microscopice. Între infecții, inflamația și microedemul scad, iar epiteliul respirator se regenerează, restabilind potențial dismotilitatea ciliară.

Intervalele dintre infecțiile recurente pot interfera, de asemenea, cu dezvoltarea patologiilor ulterioare, deoarece leziunile suferite în timpul unui proces infecțios tind să se vindece până când integritatea și funcția epiteliului respirator sunt restabilite. Cu toate acestea, dacă intervalul dintre infecții este prea scurt, nu există nicio oportunitate de regenerare a țesuturilor, generând cicluri vicioase de evoluție recurentă. În mod natural, copiii normali pot prezenta infecții recurente din cauza dezvoltării imunologice incomplete, a dimensiunii și maturității structurilor anatomice și a prezenței sau absenței anumitor alți factori asociați, așa cum sunt descriși mai jos.

Factori de protecție. *Alăptarea.* Mai multe studii susțin rolul protector al alăptării. Maria Quigley și colegii săi au demonstrat într-un studiu din Marea Britanie că alăptarea exclusivă a prevenit 27% din spitalizări pentru infecții ale tractului respirator inferior, o cifră semnificativ mai mare pentru prevenirea spitalizărilor pentru gastroenterită (53%). Cu toate acestea, această protecție pare a fi influențată de sexul copilului, deoarece fetele pot reduce riscul de infecții respiratorii de până la opt ori, în timp ce băieții nu.

Factori predispozanți. Copiii mai mici suferă de mai multe infecții respiratorii decât copiii mai mari sau adulții . Cu cât copilul este mai mic, cu atât este mai mare riscul de infecții respiratorii; sugarii sub un an reprezintă grupul cel mai susceptibil. În timpul copilăriei, există o predominanță a răspunsurilor limfocitare Th2 și se emite ipoteza că infecțiile repetate pot promova maturarea imunologică cu o predominanță a limfocitelor Th1, prezente la vârsta adultă. Infecțiile virale și bacteriene repetate din timpul copilăriei stimulează maturarea limfocitelor Th1, ceea ce suprimă producția de citokine Th2. De asemenea, se pare că bărbații sunt mai susceptibili la infecții decât femeile. Samaniego Vallejos și colegii săi au descoperit o frecvență mai mare a infecțiilor respiratorii și intestinale la copiii malnutriți comparativ cu copiii bine hrăniți, în special la băieți. La fel ca malnutriția, bolile parazitare sunt un alt factor asociat cu infecțiile respiratorii. Prezența unei boli asociate poate crește, de asemenea, riscurile pentru sănătate și viață, generând cercuri vicioase de malnutriție, infecții respiratorii recurente, malnutriție suplimentară și risc de deces.

Expunerea la fumul de tutun este un alt factor care provoacă , printre altele, modificări ale suprafeței membranelor mucoase ale epiteliului respirator. Din același motiv, poluarea aerului face ca copiii mici să experimenteze o creștere a frecvenței infecțiilor respiratorii de până la 2,4% din cauza creșterii fumului ambiental și cu 5% odată cu creșterea concentrației de SO_2 în mediu. Martha María Téllez Rojo și colegii săi, într-un studiu realizat în Mexico City, au descoperit că expunerea copiilor sub 15 ani la ozon și dioxid de azot este legată de o creștere a numărului de consultații pentru infecții respiratorii. O creștere de 50 ppb a mediei zilnice de ozon ar determina o creștere de 9,9% a vizitelor la camera de gardă pentru infecții ale tractului respirator superior în ziua următoare în timpul sezonului de iarnă și de până la 30% dacă creșterea durează în medie cinci zile consecutive. Condițiile meteorologice sunt, de asemenea, un factor important. Se știe că infecțiile respiratorii sunt mai frecvente toamna și iarna, începând din octombrie și scăzând în februarie, cu o corelație directă datorată creșterii umidității și o corelație inversă datorată scăderii temperaturii. Supraaglomerarea (mai mult de trei persoane dormind în aceeași cameră cu copilul) sau conviețuirea cu alți copii facilitează transmiterea și crește frecvența infecțiilor respiratorii. Copiii mai mici prezintă un risc mai mare, deoarece sistemul lor imunitar nu este complet dezvoltat și încă se pregătește prin stimuli infecțioși pentru a dezvolta mecanisme de apărare.

8. DIAGNOSTIC DE LABORATOR

Studiile de laborator pot fi dirijate în două moduri : identificarea agentului infecțios și căutarea unei boli subiacente. În mod normal, nu sunt necesare studii pentru identificarea agenților infecțioși, deoarece evaluarea clinică este adesea suficientă pentru a oferi un tratament adecvat. Cu toate acestea, identificarea infecțiilor virale, cum ar fi rinovirusul, virusul sincițial respirator, adenovirusul, virusul gripal și virusul paragripal, necesită culturi speciale sau detectarea antigenului pentru virusuri mai noi, cum ar fi metapneumovirusul uman și bocavirusul uman, utilizând tehnici de laborator molecular care le identifică în mai puțin de 87% din cazuri. Aceste tehnici au fost îmbunătățite prin metode mai noi, cum ar fi reacția în lanț a polimerazei (PCR), care sunt utilizate în principal în studiile de cercetare și sunt accesibile pentru practica pediatrică de rutină. Studiile sugerate pentru o evaluare cuprinzătoare sunt enumerate mai jos:

- Hemoleucogramă completă.
- Determinarea imunoglobulinelor (IgM, IgG, IgA, IgE).
- Răspuns specific anticorp la vaccinurile anterioare - (tetanos, difterie, rubeolă, *Haemophilus influenzae* pentru identificarea IgG funcționale).
- Izoaglutinine (anti A și anti B) pentru evaluarea funcției IgM.

- Complement hemolitic total (pentru evaluarea cascadei clasice a complementului).
- Evaluarea infecțiilor (viteza de sedimentare a eritrocitelor , culturi, studii radiologice și examen general al urinei și sedimentului urinar).

9. DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

Copiii cu afecțiuni medicale preexistente au adesea o stare generală de sănătate compromisă sau tulburări de creștere . Unele probleme legate de atopie pot fi confundate cu infecții respiratorii recurente sau chiar le pot cauza. Un istoric familial de alergii, urticarie, dermatită atopică, rinită alergică, astm sau intoleranță la anumite medii sau obiecte asociate cu dezvoltarea diferitelor simptome respiratorii poate sugera o alergie sau atopie preexistentă.

Persoanele cu imunodeficiențe pot prezenta infecții respiratorii recurente. Mulți pacienți cu deficiențe ale subclaselor de anticorpi IgA și IgG pot fi asimptomatici, dar alții pot prezenta infecții sinopulmonare recurente. Ozkan și colab. au descoperit tulburări de anticorpi la 19,1% dintre cei cu sinuzită recurentă sau infecții bronhopulmonare, deficitul de IgA fiind cel mai frecvent (9,3%), urmat de deficitul de IgG (8,4%) și deficiențe ale subclaselor de IgA și IgE (1,4%). Douăzeci și cinci la sută dintre pacienții cu deficiențe de anticorpi au prezentat infecții ale căilor respiratorii superioare, 22% infecții pulmonare și 12% bronșiolită recurentă. Pe lângă frecvența ridicată a infecțiilor, alte constatări pot sugera o tulburare de imunodeficiență, cum ar fi telangiectaziile (ataxie telangiectazie), albinismul oculocutanat (boala Chédiak-Higashi), malformațiile cardiace, trăsăturile faciale caracteristice și hipoparatiroidismul (sindromul DiGeorge); eczema asociată cu fenomene hemoragice (sindromul Wiskott-Aldrich); și caracteristici ale unor boli autoimune, cum ar fi lupusul eritematos sistemic, artrita reumatoidă etc. Atunci când sunt prezente infecții recurente ale tractului respirator inferior, este necesar un diagnostic diferențial cu diverse entități nozologice. Atunci când nu există dovezi radiologice sau acestea sunt difuze, diagnosticul diferențial trebuie să includă astmul, sindromul de aspirație, fibroza chistică, diskinezia ciliară, cardiopatia congenitală, imunodeficiențele, hemosideroza pulmonară și boala alergică bronhopulmonară, printre altele. Atunci când există dovezi de localizare în același loc în mod repetat, trebuie făcut un diagnostic diferențial cu patologiile care provoacă obstrucție intraluminală (corp străin, impactare mucoasă, bronhomalacie, stenoză bronșică, tumoră endobronșică, printre altele), obstrucție extrinsecă (limfadenopatie, compresie vasculară sau cardiomegalie) sau malformații congenitale ale căilor respiratorii sau ale plămânilor (chist bronhogen, malformație adenomatoasă chistică, emfizem lobar congenital, sechestru pulmonar etc.).

10. COMPLICAȚII

Complicațiile infecțiilor recurente sunt legate de tipul de proces infecțios prezent. Infecțiile virale predispun indivizii la suprainfecții bacteriene, care pot duce la răspândirea locală sau sistemică a infecției, punând în pericol potențial funcția și viața celor afectați. Cele mai frecvente complicații asociate cu răceala comună sunt sinuzita și otita, care pot deveni cronice, lăsând sechele din leziunile rezultate, cum ar fi pierderea auzului în otită, care afectează dezvoltarea auzului și a vorbirii, și mastoidita. Sinuzita, la rândul ei, poate provoca eroziuni osoase și poate fi complicată de celulită periorbitală și chiar meningită prin contiguitate.

Faringita bacteriană poate duce la abcese peritonsilare, abcese retrofaringiene, limfadenită cervicală supurativă, sindrom de șoc toxic, glomerulonefrită și febră reumatică, deși nu există dovezi că cei care au infecții recurente prezintă un risc mai mare decât cei care suferă de aceasta o singură dată.

Alte complicații pot apărea din cauza afecțiunii medicale subiacente, care pot afecta creșterea și dezvoltarea copiilor și chiar pot pune viața în pericol. Cu toate acestea, unii copii pot rămâne nediagnosticați și nu răspund bine la tratament, ceea ce îi expune riscului de complicații care le pun viața în pericol. Aceste complicații pot fi mai severe, cronice, recurente sau pot provoca infecții cauzate de agenți patogeni potențial periculoși sau oportuniști. Infecțiile recurente ale tractului respirator inferior pot duce la bronșită cronică, atelectazie recurentă, bronșiectazie, fibroză și complicații mai puțin frecvente ale pneumoniei, cum ar fi efuziunea, abcesele și empiemul pulmonar.

11. PROGNOZĂ

În majoritatea cazurilor, infecțiile din copilăria timpurie - contribuie la maturizarea imună a sugarilor și copiilor mici și, prin urmare, sunt considerate parte a unui proces normal de dezvoltare, permițându-le să atingă maturitatea imunologică caracteristică copiilor mai mari, adolescenților și adulților. Conform ipotezei igienei recent recunoscute, îmbunătățirea igienei și reducerea contactului cu bacteriile în copilăria timpurie, împreună cu alți factori, predispun unii copii la dezvoltarea atopiei sau a bolilor alergice. Îngrijirea integrată, inclusiv recunoașterea și educarea familiilor cu privire la semnele de avertizare, poate ajuta la determinarea spitalizării la timp în unele cazuri care pun viața în pericol. Semne precum tahipneea sau respirația rapidă, retracțiile toracice sau sunetele de scufundare, crepiturile, respirația șuierătoare, stridorul sau alte zgomote toracice, precum și febra persistentă mai mult de trei zile sau febra care apare după a patra zi, ar putea sugera o complicație, o boală specifică sau o suprainfecție bacteriană, toate acestea necesitând evaluare pentru îngrijire spitalicească sau în departamentul de urgență. Probleme de comportament au fost raportate la copiii care suferă mai frecvent de procese infecțioase, deși nu există date legate de interferența în dezvoltarea limbajului și a abilităților.

12. TRATAMENT

Tratamentul trebuie să se concentreze pe îndrumarea diagnostică, bazată pe diagnosticele anatomopatografice și etiologice și, bineînțeles, pe tratamentul specific dacă există o boală subiacentă. Trebuie asigurată îngrijire integrată, oferind informații și instruire părinților cu privire la boala prezentă, bolile asociate sau ambele, precum și măsuri preventive.

Infecțiile predominant virale, cum ar fi răceala comună sau rinofaringita, faringita și stomatita ulcerativă (herpangina și herpes oral), laringita, bronșita și bronșiolita, nu necesită antibiotice decât dacă se suspectează o suprainfecție bacteriană. Acestea trebuie tratate cu agenți simptomatici cu eficacitate dovedită și risc redus. Sinuzita, otita și faringoamigdalita purulentă necesită tratament antibiotic, care poate fi oferit empiric pe baza tabloului clinic și a florei implicate în mod tipic. În cazuri speciale, cum ar fi imunodeficiențele, trebuie luați în

considerare microbii oportuniști sau rezistenți la antibiotice și vor fi necesare studii specifice pentru a identifica agentul infecțios și sensibilitatea sa la antibiotice. Afecțiunile recurente ale tractului respirator asociate cu atopia, cum ar fi rinita alergică, crupul spasmodic, bronșita recurentă și astmul, trebuie, de asemenea, să primească un tratament specific. Decongestionantele și bronhodilatatoarele, precum și medicamentele antiinflamatoare steroidiene, sunt resurse terapeutice frecvent utilizate. Cazurile frecvente de amigdalită sau faringoamigdalită purulentă la purtătorii recurenți de streptococi de grup A care nu au răspuns satisfăcător la tratamentul cu penicilină sau beta-lactamice pot răspunde bine la tratamentul cu clindamicină, în special în cazurile de amigdalită și amigdale mărite, la o doză de 20 mg/kg/zi, până la maximum 450 mg zilnic, împărțită în trei doze a câte zece zile.

În prezent, amigdalectomia nu este o indicație recomandată în cazurile de infecții recurente, cu excepția patologiei tumorale sau a obstrucției căilor respiratorii superioare cu sindrom de apnee obstructivă și este o indicație relativă în cazurile de infecții recurente de amigdalită cazeoasă la purtătorii de streptococ beta-hemolitic de grup A la persoanele care suferă de reumatism acut sau la rudele acestora.

13. PREVENIREA ȘI UTILIZAREA VACCINURILOR

Deși mecanismele de transmitere a infecțiilor respiratorii sunt dificil de controlat, există recomandări pentru reducerea riscului de infecție. Acestea includ măsuri de reducere a factorilor predispozanți, menținerea unei diete sănătoase cu consum de fructe și administrarea de suplimente de vitamine, în special cele care conțin vitaminele A, D și C, precum și zinc, fier, calciu, acid folic și vitamine B. Unele dintre acestea nu au demonstrat eficacitate clinică în studii comparative dublu-orb, dar utilitatea lor la copiii malnutriți este evidentă. Au fost utilizate și unele produse naturale, cum ar fi echinaceea, propolisul și vitamina C, cu o reducere cu 50% a infecțiilor, dar altele nu au demonstrat un efect benefic în comparație cu un placebo.

Este recomandabil să se reducă, pe cât posibil, toți factorii predispozanți, cum ar fi evitarea fumatului și a schimbărilor bruște ale temperaturii ambientale, precum și contactul cu persoane care suferă de infecții respiratorii; să se evite sau să se reducă frecventarea locurilor aglomerate, cum ar fi creșele; și să se intensifice măsurile de igienă, cum ar fi spălarea frecventă a mâinilor după orice activitate și evitarea atingerii ochilor, nasului și gurii. Măsuri simple, cum ar fi irigarea nazală cu soluție salină, nu numai că reduc frecvența recurenței răcelii, dar oferă și o ameliorare mai rapidă a simptomelor rinofaringitei acute. Cu toate acestea, diverse strategii, cum ar fi utilizarea apei clorurate sau a dezinfectantelor pe bază de alcool pentru curățarea mobilierului și spălarea mâinilor, nu au fost suficient de eficiente în reducerea semnificativă a infecțiilor respiratorii în locurile în care se adună copiii. Se recomandă ca pacienții cu infecții recurente, fără nicio boală asociată, să aibă cel mai complet program de vaccinare disponibil, conform politicilor locale. Pacienții cu sistem imunitar afectat sau imunodeficiență ar trebui să beneficieze de o evaluare individuală, pe baza diagnosticului lor specific, pentru administrarea vaccinurilor, în special a celor care conțin agenți vii sau activi. Este bine cunoscut faptul că alăptarea reduce frecvența infecțiilor la sugari; Prin urmare, se recomandă promovarea alăptării în primul an de viață, în special exclusiv în primele șase luni.

Pentru a reduce frecvența infecțiilor tractului respirator, s-au utilizat medicamente cunoscute sub numele de imunomodulatori. Aceste medicamente, care au proliferat pe piața farmaceutică, s-au dovedit a reduce frecvența recăderilor. Aceste produse stimulează răspunsul imun local prin activarea țesutului limfoid asociat mucoasei și, probabil, răspunsurile imune sistemice activează macrofagele și fagocitoza. Celulele ucigașe naturale și celulele citotoxice promovează, de asemenea, o creștere a IgA seric în salivă și fluidele bronhoalveolare, precum și a IgE seric și par a fi sigure și inofensive, deși au fost descrise mâncărime și erupții cutanate la 3%, iar probleme urologice, cum ar fi infecțiile tractului urinar, la 8%, comparativ cu 3% dintre cei care au utilizat placebo, care au raportat, de asemenea, disconfort abdominal la 5,7%, cum ar fi gastroenterita, greața, durerile abdominale și diareea, precum și reacții alergice, cum ar fi astmul și rinita, la 1,2%, deși aceste evenimente digestive și alergice nu au fost diferite de cele produse de placebo.

Un alt tip de imunomodulator utilizat și pentru gestionarea infecțiilor sunt antibioticele în sine, dar utilizarea lor ca profilaxie în copilărie ar trebui rezervată doar anumitor cazuri de pacienți cu imunodeficiențe sau boli preexistente. Efectul antiinflamator al macrolidelor este recunoscut de mai bine de 15 ani și a fost stabilit ca tratament adjuvant în combinație cu beta-lactamice pentru bolile bronhopulmonare.

Tetraciclinele și cefalosporinele au un efect imunomodulator și neuroprotector benefic, deși primele nu sunt utilizate pe scară largă în pediatrie din cauza efectelor nedorite asociate.

Utilizarea irațională sau abuzul de antibiotice poate contribui, de asemenea, la creșterea recurenței infecțiilor respiratorii, deoarece utilizarea nediscriminatorie a antibioticelor poate elimina microbii obișnuiți ai faringelui dacă se cunoaște efectul benefic pe care flora normală îl are în reducerea colonizării de către agenți patogeni, reducând astfel posibilitatea de infecție și contribuind la maturitatea imunologică a copiilor mici.

14. CAZ CLINIC

Pacient în vârstă de 10 luni, fără antecedente medicale familiale semnificative; părinți tineri care lucrează într-un birou guvernamental și necesită sprijin în îngrijirea copilului lor. Copilul a mers la creșă în ultimele cinci luni, de la începutul episoadelor recurente la fiecare trei până la patru săptămâni, caracterizate prin rinoree, febră care durează cel mult două zile (uneori fără febră), tuse rară, dar persistentă, congestie nazală, somn agitat și agitație în timpul somnului. Se observă respirație intermitentă pe gură în timpul zilei. În prezent, pacientul este bolnav de cinci zile, cu febră autolimitată din a doua zi, rinoree clară (inițial purulentă), congestie nazală și tuse ocazională. Examenul fizic relevă pacientul într-o stare generală bună, bine hrănit și cu congestie nazală moderată. Se observă scurgeri purulente postnazale. Examenul toracic este normal. Nu se observă mărire a ganglionilor limfatici sau viscerală. S-a pus diagnosticul de sinuzită și s-a oferit tratament pentru eliberarea căilor respiratorii cu irigare nazală și amoxicilină ca antibiotic timp de două săptămâni. La o vizită de urmărire la două săptămâni după începerea tratamentului, problema se rezolvase, cu dispariția congestiei nazale, a nasului curgător și a tusei. Copilul s-a întors 15 zile mai târziu cu o recidivă a simptomelor asemănătoare răcelii, rinoree clară și febră. S-a oferit tratament simptomatic, iar familiei i s-a recomandat să schimbe sau să scoată copilul din creșă. S-a oferit instruire privind măsurile de prevenție și îngrijire la domiciliu și s-a recomandat tratamentul

cu lizate bacteriene. O programare de urmărire a fost programată pentru trei zile mai târziu; copilul nu avea febră, dar încă avea secreții nazale ușoare și transparente. O săptămână mai târziu, copilul era asimptomatic, iar familia angajase o bonă. O programare de urmărire la o lună mai târziu nu a arătat anomalii. Infecțiile respiratorii au devenit mai puțin frecvente, apărând la fiecare trei până la patru luni și durând nu mai mult de șapte zile cu tratament la timp. În al doilea an, copilul a prezentat patru infecții respiratorii catarale de scurtă durată. În al treilea an de viață, trei infecții catarale pe an. Creștere și dezvoltare normale.

15. CONCLUZII

Infecțiile respiratorii recurente la copii reprezintă o problemă frecventă și impun medicilor să fie meticuloși în identificarea bolii specifice, a factorilor asociați și a agenților cauzali pentru un tratament adecvat . Recunoașterea anumitor tipare va permite identificarea unei boli subiacente, ceea ce poate facilita tratamentul la timp, reducerea sechelelor și îmbunătățirea calității vieții celor afectați.

LITERATURĂ

Arnold JC, Singh KK, Spector SA, Sawyer MH. Virusuri respiratorii nediagnosticate la copii. *Pediatrics,* 2008;121(3):631-637.

Berber A, Del Río-Navarro B. Compilare și meta-analiză a studiilor clinice randomizate controlate cu placebo privind prevenirea infecțiilor tractului respirator la copii utilizând imunostimulante. *J Invest Allergol Clin Immunol,* 2001;11:235-246.

Brook I, Yocum P, Foote PA, Jr. Modificări în bacteriologia amigdaliană de bază a amigdalitei recurente: 1997-1993. *Clin Infect Dis,* 1995;21:171-176.

Cenjor C, García-Rodríguez JA, Ramos A, y col. Documento de Consenso despre „tratamentul antimicrobian al faringoamigdalitei". *Acta Otorrinolaringol Esp* (Esp), 2003;54:369-383.

Cohen HA, Varsano I, Kahan E, Sarrel M, Uziel Y. Eficacitatea unui preparat pe bază de plante care conține echinacea, propolis și vitamina C în prevenirea infecțiilor tractului respirator la copii. *Arch Pediatr Adolesc Med,* 2004;158:217-221.

Conley ME, Stiehm ER. Tulburări imunologice: considerații generale. *En:* Stiehm (ed.). Tulburări imunologice la sugari și copii. Philadelphia , WB Saunders Co., 1996;201-205.

Consens. Prevenirea infecțiilor respiratorii acute. *Acta Pediatr Mex,* 2006;27(supl.1):S37-S40.

D'Arcy H, Gillespie B, Foxman B. Simptome respiratorii la mamele copiilor mici. *Pediatrics,* 2000;106(5):1013-1016.

De la Torre-González C, Pacheco-Ríos A, Escalante-Domínguez AJ, del Río-Navarro BE. Meta-analiză comparativă a imunostimulanților utilizați în pediatrie în Mexic. *Rev Alerg Mex* 2005;52(1):25-38.

EC de Jong, Vieira PL, Kalinski P *și colab.* Compușii microbieni induc selectiv *in vitro* celule dendritice care promovează celulele th1 sau th2 cu diverse semnale de polarizare a celulelor th. *J Immunol,* 2002;123(2):107-119.

Feigin RD, Cherry JD, Demmler GJ, Kaplan SL. Manual de boli infecțioase pediatrice. Ediția a 5-a. Philadelphia, PA: Elsevier, 2004.

Fernández-Salgado M, Rubio-Batista J. Factori predispozitivi pentru infecțiile respiratorii acute la copil. *Rev Cubana Med Gen Integr,* 1999;6(3):400-408.

Foote PA, Brook I. Terapia cu penicilină și clindamicină în amigdalita recurentă . Efectul florei microbiene. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* , 1989;115:856-859.

Gutierrez-Tarango MD, Berber A. Siguranța și eficacitatea a două cure de OM-85 BV în prevenirea infecțiilor tractului respirator la copii cu vârsta de 12 luni. *Chest,* 2001;119:1742-1748.

Howard TS, Hoffman LH, Stan PE, Simoes EA. Pneumonia cauzată de virusul sincițial respirator în mediul spitalicesc: durata spitalizării, tarifele și mortalitatea . *JPediatr,* 2000;137(2):227-232.

Howel D, Webster S, Hayes J, Barton A, Donaldson L. Impactul infecțiilor toracice recurente asupra copiilor și familiilor acestora. *Family Practice,* 2002;19(3):242-246.

Klein MI, Bergel E, Gibbons L, *și alții.* Răspuns diferențial în funcție de sex la infecțiile respiratorii și la efectul protector al laptelui matern la sugarii prematuri. *Pediatrics* , 2008;121(6):e1510-1516.

Komarov Y, Alderequia J. ¿Hábito de fumar o salud? *Rev Cubana Med Gen Integr* , 1998;2(4):43-64.

Lopez-Alarcon M, Villalpando S, Fajardo A. Alăptarea reduce frecvența și durata infecțiilor respiratorii acute și a diareei la sugarii sub șase luni. *J Nutr,* 1997;127(3):436-443.

Ly NP, Rifas-Shiman SL, Litonjua AA, Tzianabos AO *și alții. Citokine* din sângele cordonului ombilical și boli acute ale căilor respiratorii inferioare în primul an de viață. *Pediatrics ,* 2007;119(1):e171-178.

Makie T, Harana M, Kimukawa N *și alții.* Asocierea factorilor meteorologici și ai zilei săptămânii cu internările în spitale de urgență în Fukuoka, Japonia. *IntJ Biometeorol,* 2002;46:38-41.

Monto AS. Epidemiologia infecțiilor respiratorii virale. *Am J Med,* 2002;112 Suppl 6a:4S-12S.

Moore SE, Collinson AC, Tamba P, Aspinall R, Prentica AM. Dezvoltarea imunologică timpurie și mortalitatea cauzată de bolile infecțioase la vârsta adultă. *Proceeding of the Nutrition Society,* 2006;65:311-318.

Nokso-Koivisto J, Raty R, Blomqvist S, Kleemola M, Syrjanen R, Pitkaranta A, Kilpi T, Hovi T. Prezența unor virusuri specifice în fluidele urechii medii și secrețiile respiratorii la copiii mici cu otită medie acută. *J Med Virol,* 2004;72:241-248.

Nord CE. Rolul bacteriilor anaerobe în episoadele recurente de sinuzită și amigdalită. *Clin Infect Dis,* 1995;20:1512-1524.

Onuma-Takane E. Copilul cu infecții recurente: Când să suspectăm posibilitatea unei imunodeficiențe primare? *Pediatric Allergy, Asthma and Immunology* , 1999;8(3):94-97.

PAHO/OMS. Infecții respiratorii acute. Publicație științifică nr. 502. Washington. ARI News, 2000; nr. 89.

Ozka H, Atlihan F. Genel F, Targan S, Gunvar T. Deficiența subclaselor IgA și/sau IgG la copiii cu infecții respiratorii recurente și relația acesteia cu afectarea pulmonară cronică. *J Invest Allergol Clin Immunol* , 2005;15(1):69-74.

Panitch HB. Evaluarea pneumoniei recurente. *Pediatr Infect Dis J,* 2005;24:265-266.

Patrick HG. Prevenirea bolilor respiratorii alergice la sugari: perspective actuale și viitoare. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology* , 2007;7(6):547-555.

Pichichero ME, Disney MA, Talpey WB, Green JL, Francis AB, Roghmann KJ, Hoekelman RA. Efecte adverse și benefice ale tratamentului imediat cu penicilină pentru faringita streptococică beta-hemolitică din grupul A. *Pediatr Infect Dis J,* 1987;6:635-643.

Pichichero ME, Hoeger W, Marsocci SM, Murphy AML, Francis AB, Dragalin V. Variabile care influențează rezultatul tratamentului cu penicilină în amigdalofaringita streptococică. *Arch Pediatr Adolesc Med,* 1999;153:565-570.

Putto A. Amigdalitis exudativa febril ¿Vírica o estreptocócica? *Pediatrie* (ed. Esp.), 1987;24(1):13-17.

Quigley MA, Kelly YJ, Sacker A. Alăptarea și spitalizarea pentru diaree și infecții respiratorii în Studiul Cohortei Millennium din Regatul Unit. *Pediatrics,* 2007;119:e837-842.

Rodríguez-Quiroz F. Evaluarea copilului cu infecții recurente. *Honduras - Pediátrica,* 2001;22(1):22-25.

Romero-Placeres M, Mas-Bermejo P, Lacasaña-Navarro M, *et al* . Poluarea aerului, astmul bronșic și infecțiile respiratorii acute la minorii din Havana. *Salud Públ Méx,* 2004;46(3):222-233.

Roos K, Hohn SE, Graham E, Langrengel L. Streptococii alfa ca tratament suplimentar al amigdalitei streptococice recurente: un studiu randomizat controlat cu placebo. *Scan J Infect Dis,* 1993;25:31-35.

Rovers MM, Balemans WAF, Sanders EAM, Van der Ent C, Zielhuis GA, Schil der AGM. *Practica de familie* , 2006;23:286-290.

Samaniego Vallejos F. Sánchez Pinto B. Tipan E. Desnutrición Infantil e In - fecciones. *Cotopaxi,* sn 1997; 10. Tab.

Sandora TJ, Shld MCh, Goldmann DA. Reducerea absentismului cauzat de boli gastrointestinale și respiratorii la elevii de școală primară: Un studiu randomizat, controlat al intervenției de control al infecțiilor. *Pediatrics,* 2008;121(6):e1555-1562.

Sandora TJ, Taveras EM, Shih MC *și colab.* Un studiu randomizat, controlat, privind o intervenție multifațetată, inclusiv utilizarea dezinfectantului de mâini pe bază de alcool și educația privind igiena mâinilor, pentru a reduce transmiterea bolilor acasă. *Pediatrics* , 2005;116(3):587-594.

Secretaria de Sănătate din Michoacán. Sistema Único de Vigilancia Epidemio lógica, 2007.

Shulman ST. Complicații ale faringitei streptococice. *Pediatr Infect Dis J,* 1994;13:S70-S74.

Slapk I, Skuopá J, Strnad P, Hornik P. Eficacitatea spălării nazale izotonice (cu apă de mare) în tratamentul rinitei la copii. *Arch Otolaryngol Head NeckSurg,* 2008;134(1):67-64.

Steurer-Stey C, Bachmann LM, Steurer J, Tramer MR. Extract bacterian purificat oral în bronșita cronică și BPOC, revizuire sistematică. *Chest,* 2004;126:1645-1655.

Sturguess JM, Chao J, Wong J, Aspin N, Turner JAP. Cilia cu spițe radiale defecte; o cauză a bolilor respiratorii umane. *N Engl J Med* , 1979;300:53-56.

Suárez A. Infecciones respiratorias agudas. *Rev Cubana Med Gen Integr* , 1999;7(2):129-140.

Tanz RR, Poncher JR, Corydon KE, Ram Yogev KK, Shulman ST. Tratamentul cu clindamicină al purtătorului faringian cronic de streptococi de grup A. *J Pediatr* , 1991;119(1):123-128.

Tauber SC, Nau R. Proprietățile imunomodulatoare ale antibioticelor. *Current Molecular Pharmacology,* 2008;1:68-79.

Telles-Rojo MM, Romieu I, Polo-Peña M *și alții.* Efectul poluării mediului asupra consultațiilor pentru infecții respiratorii la copiii din Mexico City. *Salud Públ Méx,* 1997;39(6):1-10.

Institutul Național pentru Sănătatea Copilului și Dezvoltare Umană, Rețeaua de Cercetare în Îngrijirea Timpurie a Copilului. Îngrijirea copilului ca o boală transmisibilă frecventă. *Arch Pediatr Adolesc Med,* 2001;155:481-488.

Turner RB, Bauer R, Woelkart K, Hulsey T, Gangemi JD. O evaluare a Echinacea angustifolia în infecțiile experimentale cu Rhinovirus. *N Engl J Med* , 2005;353(4):341-348.

Tylor JA, Weber W, Standish L, Quinn H, Goesling J, McGann M, Calabrese C. Eficacitatea și siguranța Echinaceei în tratarea infecțiilor tractului respirator superior la copii. Un studiu controlat randomizat. *JAMA,* 2003;290(21):2824-2830.

Villasis-Keever MA, Pineda-Cruz RA, Halley-Castillo E, Alva-Espinoza C. Frecvența și factorii de risc asociați cu malnutriția la copiii cu cardiopatii congenitale. *Salud Pública Méx,* 2001;43(4):313-323.

Wald ER, Guerra N, Byers C. Infecții ale tractului respirator superior la copiii mici: durata și frecvența complicațiilor. *Pediatrics,* 1991;87:129-133.

Wall ER, Guerra N, Byers E. Infecții ale tractului respirator superior la copiii mici : durata și frecvența complicațiilor. *Pediatrics,* 1991;87(2): 129-133.

Wang EL, Law B, Stephens D *și alții.* Studiu prospectiv al Rețelei de Colaborare a Investigatorilor Pediatrici privind Infecțiile din Canada (PICNIC) privind factorii de risc și rezultatele la pacienții spitalizați cu infecție virală sinciția respiratorie a tractului respirator inferior. *J Pediatr,* 1995;126:206-211.

Wright AL, Bauer M, Naylor A, Sutcliffe E, Clark L. Creșterea ratelor de alăptare pentru a reduce bolile infantile la nivel comunitar. *Pediatrics,* 1998;101(5):837-844.

CAPÍTULO 39

Copilul de pază

Dra. Rocío Arias Cruz

Conținut

- 1. Introducere
  - 1.1 Caracteristici proceduri generale de operare
- 2. Epidemiologie
- 3. Boli boli infecțioase asociate cu creșele
- 4. Infecții ale tractul respirator
- 5. Infecții ale tractului urinar căile respiratorii superioare
  - 5.1 Otita medie
  - 5.2 Streptococul de grup A
  - 5.3 Boală bacteriană invazivă
  - 5.4 Boala diareică
    - 5.4.1 Focare
    - 5.4.2 Transmisie
    - 5.4.3 Excreție asimptomatic
    - 5.4.4 Factori de risc
    - 5.4.5 Factori mediu
    - 5.4.6 Hepatita A
- 6. Alte boli infecțios
  - 6. Varicelă
  - 6. Citomegalovirus
  - 6. Parvovirusul B19
- 7. Utilizarea antibioticelor
- 8. Prevenirea și controlul bolilor specific
  - 8. Boli al tractului căile respiratorii superioare
  - 8. Boala diareică
  - 8. Varicelă
  - 8. Citomegalovirus
  - 8, Agenți patogeni care se transmit prin sânge contaminat
  - 8.6 Virusul imunodeficienței uman
- 9. Prevenirea și controlul bolilor boli infecțioase în centrele de zi
- 10. Regulament creșă
  - 10.1 Sănătate și igienă
- Literatură

1. INTRODUCERE

Schimbările socioculturale care au avut loc în Mexic în ultimii 30 de ani au dus la o creștere a cererii de centre de îngrijire a copiilor sub șase ani.

Conform datelor Institutului Național de Statistică, Geografie și Informatică (INEGI), cel mai mare segment al - populației feminine active din punct de vedere economic este cel cu

vârsta cuprinsă între 20 și 44 de ani, reprezentând 13,4% față de 12,6% pentru bărbați. În 2004, dintre femeile active din punct de vedere economic, 30,2% nu aveau copii, 30,9% aveau unul sau doi copii, 27,1% aveau între trei și cinci copii, iar 9,8% aveau șase sau mai mulți copii. Dintre femeile care au fost nevoite să-și lase copiii sub șase ani în grija altor persoane, în anul 2000, 61,4% erau îngrijite de un membru al familiei, 8,4% de o persoană de îngrijire plătită, 4,7% de o creșă publică, 3,8% de o creșă privată și 2,1% de o persoană de îngrijire neplătită (Sondajul Național privind Securitatea Socială). Se așteaptă ca procentul de copii care frecventează creșe să crească, în conformitate cu noile politici naționale privind egalitatea de gen. Participarea crescută a femeilor pe piața muncii, care reprezintă acum 35,45% din populația activă din punct de vedere economic, evidențiază necesitatea dezvoltării de servicii care să faciliteze echilibrul dintre viața profesională și cea personală pentru a îmbunătăți calitatea vieții femeilor și a copiilor acestora. Prin urmare, este important să se stabilească un cadru de îngrijire și prevenție pentru copiii care frecventează creșe.

În acest context, guvernul mexican a lansat un program de creșe și unități de îngrijire a copiilor pentru a sprijini mamele care lucrează și nu beneficiază de asigurări sociale. Cerințele programului pentru personalul din aceste centre și unități de îngrijire a copiilor includ următoarele:

- Creșele trebuie să aibă o persoană responsabilă , iar numărul de asistenți suplimentari este stabilit în funcție de numărul de copii deserviți (tabelul 39-1).
- Persoana responsabilă de creșă și centru de îngrijire a copiilor trebuie să aibă capacitatea fizică și mentală de a îngriji copiii și să locuiască în aceeași zonă cu codul poștal al creșei și centrului de îngrijire a copiilor.
- Personalul din creșe și centrele de îngrijire a copiilor trebuie să aibă capacitatea fizică și mentală de a îngriji copiii.
- Persoana responsabilă de creșă trebuie să aibă studii minime de liceu, echivalent, sau să fie certificată în Standardul Tehnic de Competență în Muncă (NTCL) pentru îngrijirea fetelor și băieților sub șase ani.
- Indiferent de abilitățile, pregătirea și experiența lor, personalul trebuie să promoveze Atelierul inițial de Formare, care va fi condus de DIF, demonstrând totodată abilitățile corespunzătoare, atitudinile de bunăvoință față de copil, organizarea pentru muncă, sensibilitatea, dorința pentru îngrijirea copiilor mici și dorința de a învăța.
- DIF sau Sedesol va oferi două tipuri de formare pentru personalul din creșe și din unitățile de îngrijire a copiilor afiliate rețelei.

1.1 Caracteristici generale de funcționare

- Creșa și centrul de îngrijire a copiilor trebuie să aibă - canale de trimitere pentru îngrijire medicală a copiilor în cazuri de urgență.
- Creșa și centrul de îngrijire a copiilor trebuie să aibă un regulament de ordine interioară care să precizeze, cel puțin, drepturile și obligațiile părinților sau tutorilor stabiliți în prezentul regulament și ale personalului creșei și centrului de îngrijire a copiilor, precum și regulile de acces și utilizare a facilităților, caracteristicile serviciilor, aspectele de siguranță și igienă și programul de funcționare.

2. EPIDEMIOLOGIE

Bolile infecțioase reprezintă o cauză majoră de mortalitate și morbiditate în copilărie, în special în creșe. Un mediu în care copiii locuiesc împreună în spații închise facilitează achiziționarea și transmiterea diferitelor tipuri de microorganisme infecțioase. Frecvența infecțiilor la acești copii este mult mai mare și uneori mai severă; prin urmare, utilizarea nediscriminatorie a antibioticelor cu spectru larg este mult mai mare decât la copiii îngrijiți acasă. Focarele de infecții au un impact social și economic semnificativ. Focarele de toxiinfecții alimentare și gastroenterită au fost descrise în numeroase rapoarte din literatura de specialitate. Supravegherea epidemiologică joacă un rol important în controlul infecțiilor și oferă informații despre incidența anumitor infecții și modelul lor de apariție, astfel încât intervenția la timp poate preveni sau controla focarele. Persoanele care lucrează în creșe și toți contactele apropiate prezintă un risc ridicat de boli infecțioase asociate cu mediul de îngrijire a copiilor. Toate acestea sunt legate de lipsa unor măsuri de igienă adecvate în manipularea excrementelor, alimentelor și secrețiilor copiilor, precum și de statusul imunitar individual, sexul, vârsta și înscrierea recentă la creșe. Prevalența ridicată a bolilor infecțioase la acest grup de copii, combinată cu o creștere a utilizării antibioticelor, a dus la apariția unor microorganisme

I Cuadro 39-1. Asistentes para los cuidados de niños en las guarderías

Niños y niñas atendidos	*Número de asistentes*
[redacted]	

rezistente la antibiotice, care se răspândesc ușor în rândul copiilor și al îngrijitorilor acestora. Acest lucru face esențial ca aceste unități să aibă politici de igienă adecvate, cu accent pe spălarea mâinilor.

3. BOLI INFEȚIOASE ASOCIAT CU CENTRE DE ZI

Copiii care primesc îngrijire în afara casei prezintă un risc mai mare de a contracta boli infecțioase. Infecțiile respiratorii și gastrointestinale sunt cele mai frecvente și apar în rândul copiilor care frecventează creșe. Alte infecții care au fost legate de aceste afecțiuni includ virusul hepatitei A, boala invazivă *Haemophilus influenzae* tip b (Hib) , *Streptococcus pneumoniae,* citomegalovirusul și virusul varicelo-zosterian . De asemenea, riscul de a contracta aceste boli infecțioase este crescut în rândul personalului care lucrează în aceste unități.

4. INFECȚII ALE CĂILOR RESPIRATORII

Infecțiile tractului respirator, inclusiv otita medie acută, faringita, sinuzita, bronșita, bronșiolita și pneumonia, sunt cele mai frecvente boli în rândul copiilor care frecventează creșele. Microorganismele responsabile pentru aceste infecții sunt similare cu cele întâlnite la copiii care nu frecventează creșele; cu toate acestea, copiii din creșe le experimentează mai frecvent și uneori mai sever.

Într-o cohortă prospectivă, 89% din episoadele în rândul copiilor care frecventau o creșă au fost infecții respiratorii; în primul an de studiu, proporțiile au fost semnificativ mai mari în grupul care frecventa creșa: 67% au prezentat mai mult de 60 de zile de boală a tractului respirator, comparativ cu 16% dintre copiii care nu frecventau creșa; rezultatele au fost similare.

5. INFECȚII ALE CĂILOR RESPIRATORII SUPERIOARE

5.1 Otita medie

Creșele reprezintă un factor de risc pentru otita medie; studiile efectuate în mai multe țări au demonstrat riscuri similare asociate cu îngrijirea copiilor; acest risc este mai mare la copiii care petrec cel puțin 20 de ore pe săptămână în creșe.

5.2 Streptococul de grup A

Streptococul beta-hemolitic de grup A (GABHS) este o cauză relativ frecventă de faringită la copii. Într-un studiu , GABHS a fost izolat în 37% din tamponurile faringiene de la copii sub trei ani cu simptome de faringită. În ultimii 15 ani, incidența bolii invazive cu GABHS a crescut atât la copii, cât și la adulți în Statele Unite și în alte țări.

5.3 Boala bacteriană invazivă

Copiii sunt, de asemenea, susceptibili la boli invazive severe cauzate de bacterii respiratorii, cum ar fi *Haemophilus influenzae* tip B și *Streptococcus pneumoniae;* în Mexic, incidența *Neisseria meningitidis a crescut.* Disponibilitatea și acoperirea universală a vaccinului conjugat *Haemophilus influenzae tip B* au redus semnificativ incidența bolilor invazive, inclusiv a meningitei. În era prevaccinală, vaccinarea în creșe era un factor de risc major pentru meningita *Haemophilus influenzae* tip B.

Streptococcus pneumoniae este în prezent principala cauză a bolilor bacteriene invazive la sugari. În fiecare an, aproximativ 160 din 100.000 de copii sub doi ani dezvoltă bacteriemie cauzată de *S. pneumoniae.*

Copiii din creșe, care intră în contact cu *S. pneumoniae,* sunt frecvent colonizați de acest microorganism.

5.4 Boala diareică

Diareea este a doua cauză principală de boală în rândul copiilor care frecventează creșe. Un studiu longitudinal realizat în 13 centre din Houston, Texas, a constatat o incidență a diareei acute de 2,6 cazuri pe an în rândul copiilor sub trei ani.

5.4.1 Focare

Focarele diareice din creșe au fost legate de o varietate de agenți, atât virali, cât și bacterieni, inclusiv Aeromonas, astrovirus, calicivirus, adenovirus enteric, virusul hepatitei A, rotavirus, *Cryptosporidium, Giardia lamblia* , toxina Clostridium difficile , *Escherichia coli, Campylobacter upsaliensis* și *Shigella* . Rotavirusul este enteropatogenul cel mai frecvent identificat ca o cauză a diareei în creșe.

5.4.2 Transmitere

Principala cale de transmitere a microorganismelor care cauzează boli gastrointestinale în creșe este de la persoană la persoană și fecal-orală; focarele de toxiinfecții alimentare sunt cele mai puțin frecvente.

5.4.3 Excreție asimptomatică

Pe lângă bolile diareice, transmiterea asimptomatică a virusurilor enterice și a *Giardia lamblia este frecventă.* Într-un studiu longitudinal efectuat pe 82 de copii cu vârsta sub doi ani care frecventau o creșă, o treime au fost infectați cu *Giardia lamblia* , iar 78% au fost asimptomatici. Copiii au transmis *G. lamblia* timp de o medie de 2,1 (± 1,5) săptămâni. Dintre copiii studiați, 45% au fost infectați cu rotavirus; jumătate dintre aceste infecții au fost asimptomatice.

5.4.4 Factori de risc

Riscul de diaree în rândul copiilor care frecventează creșe este semnificativ mai mare la sugarii și preșcolarii care poartă scutece decât la cei care nu le poartă. Într-un studiu longitudinal efectuat pe 12 creșe, incidența diareei în rândul sugarilor a fost de 3,6 cazuri per copil pe an, scăzând la 1,3 cazuri per copil pe an la copiii cu vârsta peste 18 luni. Atunci când sugarii mai mici și mai mari sunt grupați împreună, contactul cu fecalele crește în timpul antrenamentului la toaletă, deoarece aceștia ating obiecte pe care apoi le pun în gură, contribuind la transmiterea enteropatogenilor. În plus, diareea din creșe apare mai frecvent la băieți decât la fete.

5.4.5 Factorii de mediu

Creșele au fost asociate cu un grad ridicat de contaminare a mediului. De exemplu, contaminarea cu bacterii coliforme fecale a fost găsită pe mâinile personalului și pe suprafețele folosite pentru schimbarea scutecelor și a hainelor, spre deosebire de centre precum Zinder, unde copiii sunt deja învățați să folosească toaleta corespunzător și nu li se schimbă hainele sau scutecele.

Transmiterea enteropatogenilor este crescută nu doar în rândul copiilor care frecventează creșe, ci și în rândul membrilor familiei și al lucrătorilor.

5.4.6 Hepatita A

Virusul hepatitei A se transmite în principal pe cale fecal-orală, cel mai frecvent prin contact direct între persoane, și este cel mai frecvent întâlnit la copiii sub trei ani. Într-un studiu experimental, 16 până la 30% din virusul hepatitei A a fost recuperat de pe mâinile voluntarilor și a fost detectabil pe degetele acestora timp de până la 16 ore după aceea; virusul a fost apoi transferat pe suprafețe curate pe care voluntarii le-au atins.

Deoarece majoritatea copiilor infectați pot fi asimptomatici și deoarece perioada de infecțiozitate este cea mai mare în cele două săptămâni anterioare debutului simptomelor, focarele nu sunt adesea recunoscute până când infecția nu s-a răspândit la contacții adulți.

6. ALTE BOLI INFEȚIOASE

6.1 Varicelă

Varicela este una dintre bolile infecțioase care se răspândește cel mai ușor în rândul grupurilor susceptibile și poate dura o perioadă lungă de timp datorită perioadei de incubație a virusului varicelei, precum și a perioadei de contagiozitate care începe cu două zile înainte de debutul simptomelor.

6.2 Citomegalovirus

În ultimele decenii, infecția cu citomegalovirus (CMV) a fost asociată cu un statut socioeconomic scăzut și a apărut în principal în rândul populațiilor marginalizate. Utilizarea pe scară largă a creșelor a schimbat epidemiologia infecției cu CMV, iar acum cei afectați provin din toate nivelurile socioeconomice, în special mame care lucrează și au copii la creșe. Peste 70% dintre copiii care merg la creșe elimină virusul în salivă și urină, iar majoritatea continuă să-l elimine timp de cel puțin 24 de luni după o infecție primară.

Semnificația incidenței ridicate a infecției cu citomegalovirus (CMV) în creșe constă în riscul de transmitere la femeile însărcinate susceptibile în prima jumătate a sarcinii. Aproximativ 40% dintre femeile infectate în timpul sarcinii transmit CMV transplacentar fătului. Boala congenitală cu CMV este cea mai frecventă cauză a malformațiilor congenitale multiple la nivel mondial, provocând malformații severe la - aproximativ 10% dintre nou-născuți, iar 5 până la 17% dintre sugarii asimptomatici la naștere dezvoltă pierderea auzului neurosenzorial sau alte deficite neurologice.

Ratele de seroconversie în rândul mamelor cu copii care frecventează creșe, precum și al furnizorilor de servicii de creșe, sunt de două până la 15 ori mai mari decât ratele de seroconversie observate în rândul angajaților spitalelor.

6.3 Parvovirusul B19

Eritemul infecțios sau a cincea boală cauzată de parvovirusul B19 este o boală infecțioasă frecventă în copilărie, asociată cu erupții cutanate și artropatie.

La fel ca citomegalovirusul, parvovirusul B19 se - răspândește ușor printre copiii preșcolari și cei care sunt în contact zilnic apropiat și este frecvent transmis de la copii la adulții susceptibili.

7. UTILIZAREA ANTIBIOTICELOR

Antibioticele sunt frecvent utilizate în gestionarea infecțiilor tractului respirator superior și a bolilor diareice. Majoritatea infecțiilor tractului respirator sunt de origine virală; cu toate acestea, antibioticele sunt frecvent prescrise fără niciun impact asupra bolii. În mod similar, majoritatea episoadelor de diaree sunt de origine virală și autolimitative și, prin urmare, nu se obține niciun beneficiu din utilizarea antibioticelor pentru tratamentul lor.

Utilizarea antibioticelor cu spectru larg în condiții clinice care nu o justifică este, de asemenea, frecventă, iar cu astfel de antibiotice s-a obținut o creștere a rezistenței bacteriene.

Mai multe studii au arătat că acei copii îngrijiți în creșe primesc antibiotice mai frecvent decât cei îngrijiți acasă.

8. PREVENIREA ȘI CONTROLUL UNOR BOLI SPECIFICE

8.1 Boli ale tractului respirator superior

Infecția respiratorie acută care necesită excluderea copilului din creșă ar trebui să apară în cazurile în care a fost identificată o cauză specifică (de exemplu, faringită streptococică de grup A), iar aceleași recomandări se aplică personalului care frecventează creșa.

Igiena personală corectă și manipularea corespunzătoare a secrețiilor, precum și spălarea mâinilor, sunt vitale pentru controlul răspândirii microorganismelor transmise pe cale respiratorie.

S-a constatat că alăptarea exclusivă la sân este un factor protector împotriva otitei medii la sugari. Sugarii alăptați exclusiv la sân timp de patru luni sau mai mult au avut un risc mai mic de a dezvolta otită medie acută în comparație cu sugarii care nu au fost alăptați, alăptați parțial sau alăptați mai puțin de patru luni. Prin urmare, este important ca alăptații să continue la copiii care frecventează creșe.

Este importantă implementarea Calendarului Național de Vaccinare, care include vaccinurile conjugate împotriva - pneumococului și *Haemophilus influenzae* tip B, rotavirusului, precum și cele neincluse în Calendarul Național de Vaccinare, cum ar fi hepatita A și varicela la vârsta de un an și vaccinul antigripal în sezonul de iarnă.

8.2 Boala diareică

Strategiile de prevenire includ spălarea corectă a mâinilor, manipularea scutecelor și proceduri de dezinfecție , precum și - politici esențiale pentru limitarea răspândirii microorganismelor care cauzează diaree, cum ar fi excluderea copiilor bolnavi. Personalul responsabil cu prepararea alimentelor trebuie să fie separat de cei responsabili de igiena sugarilor și de schimbarea scutecelor. Stațiile automate de spălare a mâinilor ajută la reducerea contaminării fecale. Ca și în cazul infecțiilor respiratorii, alăptarea a fost asociată cu un risc scăzut de boli diareice la sugari.

8.3 Varicelă

Ținerea unui copil cu varicelă departe de creșă până când toate leziunile s-au format cruste este o recomandare pentru a preveni transmiterea virusului către alte persoane susceptibile.

Eficacitatea acestei măsuri este îndoielnică, deoarece virusul varicelei începe să fie infecțios cu două zile înainte de apariția erupției cutanate, când încă nu există simptome evidente.

Utilizarea sistematică a vaccinului este recomandată pentru copiii cu vârsta peste un an, precum și pentru personalul din creșe susceptibil la infecție.

8.4 Citomegalovirus

Spălarea mâinilor după contactul cu urina sau saliva sugarilor este esențială în răspândirea citomegalovirusului.

8.5 Agenți patogeni transmiși prin sânge contaminat

Respectarea strictă a măsurilor de siguranță în procedurile care implică contactul cu sângele include utilizarea mănușilor, precum și tehnici adecvate de dezinfecție; acest lucru este esențial pentru a preveni transmiterea agenților patogeni, cum ar fi hepatita B. Vaccinul împotriva hepatitei B este deja inclus în Programul Național de Imunizare și este important să se ia în considerare și imunizarea personalului care lucrează în centrul de zi.

8.6 Virusul imunodeficienței umane

Numărul copiilor infectați cu HIV este în creștere, deoarece tot mai multe tinere de vârstă reproductivă se infectează , majoritatea dobândind virusul prin transmitere sexuală. Progresele recente în tratamentul femeilor însărcinate seropozitive au redus rata transmiterii perinatale; cu toate acestea, în zonele marginalizate, unde majoritatea femeilor nu sunt conștiente că sunt seropozitive, morbiditatea și mortalitatea copiilor infectați cresc deoarece lipsa diagnosticării precoce agravează prognosticul. Această creștere a incidenței copiilor infectați cu HIV înseamnă că, într-un viitor nu prea îndepărtat, va exista o nevoie iminentă de servicii de îngrijire a copiilor sau de creșă pentru acești copii.

Deși diverse circumstanțe ar putea reprezenta o oportunitate de transmitere, nu a existat niciun caz documentat de transmitere a HIV într-o creșă. În populația generală, transmiterea orizontală de la persoanele infectate cu HIV la persoanele neinfectate în absența unei modalități comune de transmitere este rară.

Academia Americană de Pediatrie sugerează că acceptarea copiilor cu HIV ar trebui să se bazeze pe mai mulți factori, inclusiv o evaluare a stării lor de sănătate de către o persoană calificată și o evaluare a riscurilor pe care starea lor de sănătate le prezintă pentru ceilalți. O atitudine adecvată atât din partea îngrijitorilor, cât și a părinților în cadrul creșelor este esențială pentru a oferi un mediu sigur și de susținere. Atitudinile discriminatorii se bazează adesea pe dezinformare, cum ar fi convingerea că HIV poate fi transmis prin ustensile comune sau prin contactul direct cu fluide corporale (de exemplu, fecale, salivă, urină, lacrimi, vărsături sau sărutări). Înțelegerea riscurilor potențiale și a practicilor de siguranță adecvate într-un anumit cadru ar trebui să reducă temerile părinților și ale furnizorilor de servicii, rezultând un mediu optim pentru toți copiii.

9. PREVENIRE ȘI CONTROL BOLI INFECȚIOASE ÎN GRĂDINIȚE

Recomandările pentru controlul bolilor infecțioase în creșe includ specificații și proceduri standard privind igiena personală (spălarea mâinilor), dezinfecția, politicile de excludere, gestionarea copilului bolnav, vaccinurile, expunerea la sânge și raportarea focarelor de către jurisdicția sanitară.

10. REGULAMENTUL CRĂPIȘEI

10.1 Sănătate și igienă

1. Înainte de a se înscrie la creșă, copiii trebuie să prezinte o adeverință medicală oficială, eliberată de medicul pediatru, care să ateste că nu suferă de nicio boală infecțioasă sau de anomalii care ar face contactul cu alți copii nerecomandat, precum și numărul și tipurile de vaccinuri pe care le-au primit.
2. La începutul fiecărui an școlar, creșa va încheia asigurarea de accidente corespunzătoare pentru toți copiii care o frecventează.
3. Copiii cu febră sau boli infecțioase nu vor avea voie să frecventeze creșa. Apariția acestor afecțiuni trebuie raportată imediat administrației creșei.
4. La reintegrarea în creșă, conducerea poate solicita părinților copiilor care au suferit de o boală contagioasă să prezinte o adeverință medicală care să ateste sfârșitul perioadei contagioase.
5. Dacă vreun copil prezintă simptome de boală în timpul ședерii sale la creșă după îngrijirea inițială, acesta trebuie izolat, iar părinții săi trebuie anunțați imediat pentru a putea prelua îngrijirea copilului și a consulta medicul pediatru. În cazuri de urgență clară, copilul poate fi trimis la clinica afiliată companiei de asigurări, iar părinții săi vor fi anunțați imediat.
6. Toate medicamentele administrate în timpul ședерii copilului dumneavoastră la creșă trebuie să fie etichetate clar cu numele copilului, doza și orele la care trebuie administrat medicamentul. Administrarea poate necesita o rețetă de la medic pentru administrarea oricărui medicament.
7. Personalul din creșe trebuie să fie supus unui examen medical anual din motive evidente de sănătate și pentru a preveni posibile infecții.

LITERATURĂ

Bright K, Calabro K. Lucrătorii din domeniul îngrijirii copiilor și pericolele la locul de muncă în Statele Unite: Prezentare generală a cercetării și implicațiile pentru profesioniștii din domeniul sănătății ocupaționale. *Occup Med,* 1999;49:427-437.

Grija pentru copiii noștri: Standarde naționale de performanță în materie de sănătate și siguranță: linii directoare pentru programele de îngrijire a copiilor în afara casei. Washington, DC/Elk Grove Village, IL: Asociația Americană de Sănătate Publică/Academia Americană de Pediatrie, 1992.

Frenck RW. Infecții ale tractului respirator la copiii din creșe. *Semin Pe diatr Infect Dis,* 1990;41:383-91.

Goodman RA, Osterholm MT, Granoff DM *și alții.* Boli infecțioase și îngrijirea copiilor de zi. *Pediatrics,* 1984;74:134-9.

INEGI. Encuesta nacional de securitate socială, 2000.

Lee WK, Young BWY. Boli infecțioase la copiii internați dintr-un centru rezidențial de îngrijire a copiilor. *Hong Kong Med J,* 2006;12:119-24.

Pickering LK. Enteropatogeni bacterieni și parazitari în unitățile de îngrijire de zi. *Semin Pediatr Infect Dis,* 1990;1:263-9.

Pickering LK. Infecțioase în creșe. *Pediatric Infect Dis J,* 1987;6:614-17.

Wiiler B, Hofferth SL, Kisker EE *și alții.* Cererea și oferta de îngrijire a copiilor în 1990. Rezultate comune ale Sondajului Național privind Îngrijirea Copiilor din 1990 și un profil al unităților de îngrijire a copiilor. Washington, DC. Asociația Națională pentru Educația Copiilor Mici, 1991.

CAPÍTULO 40

Pneumonie prin *Mycoplasma pneumoniae*

Dr. Ireri García Juárez / Dr. Monica Cecilia Mercado Uribe / Dr. Pedro Antonio Martínez Arce

Conținut

- 1. Istorie
- 2. Definiţie
- 3. Sinonimie
- 4. Epidemiologie
- 5. Etiologie
- 6. Patogenie
- 7. Fiziopatologie
- 8. Diagnostic
- 9. Diagnostic diferenţial
- 10. Prognoză
- 11. Complicații
- 12. Tratament
- 13. Prevenirea și vaccinurile
- 14. Concluzii
- Bibliografie

1. ISTORIE

Nocard și Roux, în 1898, au descris prima micoplasmă *(M. mycoides)* izolată în cultură din pleuropneumonia bovină. (Nocard et Roux. *Ann Inst Pasteur,* 1898;12:240-262; și *Clin Microb Rev,* 2004.)

În 1930, termenul „forme L" a fost introdus pentru bacteriile care trăiesc simbiotic cu alți pereți celulari. Cu toate acestea, abia în 1960, pe baza studiului conținutului de guanină-citozină din ADN în studiile de hibridizare, a apărut controversa cu privire la capacitatea micoplasmelor de a produce un perete celular în orice circumstanțe.

În 1937, Dienes și Edsall au izolat prima micoplasmă din secreția unei glande Bartholin.

Microorganismul cunoscut sub numele de *Mycoplasma - pneumoniae* a fost izolat pentru prima dată de Eaton în 1944 din țesut de spută cultivat de la un pacient cu pneumonie atipică și a primit numele de agent Eaton.

În anii 1950 și 1960 a fost considerat un virus, până în 1961 s-a demonstrat că antibioticele pot fi eficiente împotriva acestor agenți, iar în jurul anului 1963 Chanock a fost cel care a propus denumirea sa taxonomică.

2. DEFINIŢIE

Mycoplasma pneumoniae este unul dintre numeroșii agenți cauzatori ai așa-numitei „pneumonii atipice", care poate fi cauzată și de *Ureaplasma urealyticum, Chlamydia pneumoniae,* virusul sincițial respirator și adenovirus, printre altele. Reacția inițială este un răspuns imun, susținut de observația că este complet suprimată de serul antitimocitar. Agentul aderă la celulele ciliate, apoi se multiplică rapid, deși nu penetrează, rămânând localizat. Rezultatul final este o leziune, în care căile respiratorii mici se obstrucționează, motiv pentru care pacienții care suferă acest atac prezintă adesea bronhospasm, respirație șuierătoare și sechele pulmonare.

Se pare că reacția antigen-anticorp, *în sine,* este responsabilă pentru deteriorarea epiteliului respirator; cu toate acestea, vor fi necesare studii suplimentare pentru a susține această ipoteză (*Pediatrics* , 2000).

3. SINONIMIE

Clasa *Mollicutes,* care înseamnă „piele moale" deoarece îi lipsește un perete celular peptidoglican, este strâns înrudită prin secvențe de ARNr cu bacili, lactobacili și streptococi. Această clasă conține ordinul taxonomic *Mycoplasmatales* , familia *Mycoplasmataceae* și genul *Mycoplasma* , din care derivă peste 100 de specii. Micoplasmele sunt agenți care pot fi găsiți la oameni, animale și plante, iar noi specii sunt descoperite în mod constant; micoplasmele umane includ agenți capabili să sintetizeze uree. Acestea sunt compuse dintr-un număr minim de organite, inclusiv o membrană plasmatică, ribozomi și un cromozom circular. Toate speciile din acest gen produc ATP prin fosforilare la nivel de substrat, catalizată de kinaza acidului fosfogliceric și kinaza piruvat, două enzime ale căii glicolitice glucoză-piruvat.

Unele dintre cele mai comune specii sunt *Mycoplasma genitalium, M. pneumoniae* și *M. hominis.* Ultimele două specii au fost implicate într-o varietate de boli infecțioase legate de tractul respirator și genital uman. Cu toate acestea, aceste specii au fost izolate și de la oameni, așa că rolul lor în colonizare le poate determina să se comporte ca agenți oportuniști.

4. EPIDEMIOLOGIE

în fiecare an la nivel mondial apar între 11 și 15 milioane de cazuri de infecție *cu Mycobacterium pneumoniae ,* predominant în rândul populației sub 30 de ani și în spații închise, cum ar fi școlile și instituțiile militare. Pentru a determina seroprevalența globală a acestui agent, s-au raportat detecții serologice de Mycoplasma pneumoniae în 31% din cazuri în Djibouti, 15% în Statele Unite și 16% în Egipt. În Finlanda, una dintre țările care a dedicat cercetări semnificative acestui subiect, incidența a fost de 30 până la 50% în ultimele trei decenii. Coinfecția cu alți agenți, cum ar fi *Streptococcus pneumoniae* și *Chlamydia pneumoniae,* a fost prezentă în 30%, respectiv 15% din cazuri *(Rev Sant Medit Or,* 2003; *Respirology,* 2004; *Current Opinion in Pulmonary Medicine,* 2005).

Deși *Mycoplasma pneumoniae* afectează atât tractul respirator superior, cât și cel inferior și apare atât în focare epidemice, cât și în cazuri endemice, se consideră că clima și geografia nu afectează semnificativ manifestarea sa nici la copii, nici la adulți. Cu toate acestea , din cauza dificultății de izolare și identificare a acesteia, există raportări de pneumonie care apare în Statele Unite, Japonia și Europa. Datele bazate pe determinările serologice de anticorpi arată că *M. pneumoniae* este responsabil pentru 15 până la 20% din toate cazurile de pneumonie dobândită în comunitate, sau două cazuri la 1.000 de persoane, pe baza datelor anuale din 1962 până în 1975 în Seattle, Washington .

Multe speculații au înconjurat perioada lungă de incubație a acestor epidemii; cu toate acestea , în Japonia și Germania s-a sugerat recent că diferite subtipuri de adezină P1 ar putea fi legate de aceste perioade epidemice. Din cauza divergenței genetice, ar putea apărea reinfecții cu diferite subtipuri de micoplasmă și cu o proliferare recentă a anticorpilor specifici. O altă posibilitate pentru aceste epidemii constă în faptul că acești agenți sunt foarte agresivi și pot rămâne în epiteliul respirator pentru perioade lungi de timp, chiar și după un tratament eficient cu macrolide, deoarece aceste antibiotice sunt bacteriostatice. Această situație favorizează prezența purtătorilor sănătoși care devin diseminatori ai infecției *(Clin Micr Rev).*

5. ETIOLOGIE

Termenul *„mycoplasma"* derivă din cuvintele grecești *„mykes"* , care înseamnă ciupercă, și *„plasmă",* care înseamnă „format din". A fost introdus în anii 1950 cu referire la creșterea *Mycoplasma mycoides;* cu toate acestea, persistă până în zilele noastre *(Clin Micr Rev).*

6. PATOGENIE

În prezent, se estimează că doar 3 până la 10% din infecțiile respiratorii cauzate de *M. pneumoniae se vor transforma* în - pneumonie, iar microorganismul este cea mai frecventă cauză a pneumoniei atipice *(East Medit Health J,* 2003). *M. pneumoniae* poate fi transmis prin aerosoli sau de la persoană la persoană. Poate fi găsit și în purtătorii nazali și faringieni și în spută. Deoarece microorganismele sunt asociate cu celule descuamate, sunt necesare picături relativ mari pentru transmitere. Are o perioadă de incubație de una până la trei săptămâni, iar în focare au fost raportate perioade de până la patru și chiar 23 de zile *(Clin Micr Rev,* 2004).

pneumoniei *cu M. pneumoniae* includ tuse (95,2%), spută, dureri în gât, febră, dureri în piept, dificultăți de respirație, dureri de cap, confuzie, greață, vărsături și diaree, cu revărsat pleural apărând la 2,4%. La debutul simptomelor pneumonice, pacientul poate prezenta febră mare și stare generală de rău, dar își poate continua activitățile zilnice, de unde și termenul de „pneumonie ambulatorie" *(EastMeditHealth J,* 2003). Constatările de laborator includ leucocitoză, valori crescute ale proteinei C reactive, aspartat aminotransferazei (AST) și alanin aminotransferazei (ALT).

Anomaliile din parenchimul pulmonar constau în consolidare, noduli, îngroșarea pereților bronșici, îngroșarea septului interlobular, modele acinare, aspect de sticlă mată și, în unele cazuri, ganglioni limfatici și revărsat pleural (Fig. 40-1, în insert color) (*J Comput Assist Tomograf,* 2005).

7. FIZIOPATOLOGIE

Mycoplasma pneumoniae posedă o proteină structurală de 169 kDa asociată membranei, numită P1, care mediază aderența sa la celulele gazdă. Deoarece tulpinile cărora le lipsește această proteină structurală au o capacitate redusă de a adera la celule și deoarece indivizii infectați produc o formă antigenică agresivă, această adezină este considerată un factor de virulență al agentului.

Diagnostic microbiologic

Histopatologic, pneumonia *cu M. pneumoniae* este caracterizată prin invadarea de către agent a celulelor ciliate ale tractului respirator, cu bronșiolită acută caracterizată prin leziuni ulcerative și edem al peretelui bronșic, infiltrare limfocitară, macrofagică și de celule plasmatice în spațiul peribronșic și perivascular (*J Comput Assist Tomograf,* 2005).

În timpul infecției, sunt exprimate TNF-α, IL-2, IL-4, IL-5, IL-10 și IL-12 (*Chest* , 2002). Într-un studiu efectuat pe 50 de copii cu pneumonie cu *M. pneumoniae , hiperreactivitatea bronșică* a crescut cel mai semnificativ în zilele 3, 7 și 14 ale infecției. Patologia pulmonară asociată a sugerat un infiltrat limfocitar inițial, urmat de o reducere a neutrofilelor și o creștere a macrofagelor până în ziua 21. Ulterior, s-au observat interferon și limfocite T helper de tip 1, suprimate până în ziua 3 și urmate de limfocite T helper de tip 2 predominant în căile respiratorii, care pot fi responsabile pentru statusul astmatic care imită în modelul murin *(Chest,* 2002). Persoanele cu infecție cu *M. pneumoniae* tind să fie mai tinere și au un istoric lung de simptome ale tractului respirator superior. Faza acută a pneumoniei cu Mycoplasma coexistă cu modele obstructive și un model restrictiv comun, cu rezoluție foarte lentă *(JRoy Soc Medicine,* 2002).

8. DIAGNOSTIC

Cultivarea acestui microorganism este dificilă și are adesea valoare retrospectivă, la fel ca și studiile serologice clasice care utilizează fixarea complementului. Deoarece micoplasmele formează colonii mici, plasticitatea și delicatețea celulelor lor, împreună cu colorarea lor foarte slabă cu anilină , le fac foarte dificil de cultivat și identificat. Cu toate acestea, ele pot crește în medii care conțin lipoproteine și steroli cu perioade lungi de incubație. Cultura depinde de utilizarea agarului esențial și a mediilor de cultură îmbogățite cu arginină și glucoză. Tulpinile *de Mycoplasma pneumoniae sunt omogene serologic, cu un singur serotip recunoscut.* Incubarea în medii bifazice necesită o temperatură între 35 și 36 ° C într-un incubator cu CO2, cu inspecție zilnică timp de trei săptămâni.

Culturile care conțin crezol roșu în loc de fenol roșu produc schimbări de culoare mai rapide și pot facilita recuperarea agentului cu 40% comparativ cu 8% în 96 de ore în mediu cu fenol.

Mycoplasma pneumoniae poate fi detectată în cultură prin capacitatea sa de a produce acid din glucoză. O metodă de cultură implică efectuarea unei culturi nazofaringiene sau a sputei folosind un tampon într-un mediu bifazic care conține albastru de metilen și glucoză; 0,2 ml din probă sunt inoculați în mediul de transport.

În același timp, se inoculează două tuburi cu mediu de transport steril și, având o cultură de control pozitivă, se incubează la 35 ° C timp de patru săptămâni, pentru a observa - zilnic modificarea turbidității; până când se întâmplă acest lucru, se produce o modificare alcalină în opt până la 15 zile.

Dacă nu se produce nicio modificare, va fi necesară efectuarea unei subculturi pe agar cu o incubație de una până la trei săptămâni .

, M. pneumoniae poate fi identificat prin mai multe metode; una dintre acestea include testul de hemadsorbție în care coloniile de micoplasmă se adsorb pe eritrocite de pe suprafața acestora și apar ca colonii rotunde însămânțate cu eritrocite.

O altă metodă folosește testul de reducere a tetrazoliului, în care *M. pneumoniae* reduce compusul incolor de trifenil tetrazoliu la formazan roșu. Acest test este negativ pentru alte tipuri de micoplasme.

Diagnostic microbiologic

Deoarece diagnosticul de laborator este complicat, alternativele de diagnostic includ:

- Serologie IgM.
- Detectarea directă a antigenului.
- Test imunoenzimatic (EIA) pentru anticorpi sau
- ADN specific.
- Reacția în lanț a polimerazei (PCR) sau
- Secvența nucleotidelor ARN prin testul de hibridizare .

Majoritatea sunt foarte scumpe și nu sunt disponibile în Mexic *(Eastern Mediterranean Health J. Al Salami,* ianuarie 2002. *East Medit Health J,* 2003).

Testarea serologică prin determinarea IgM pentru *M. pneumoniae* sau o creștere de cel puțin patru ori a IgG între faza acută și convalescență la copiii cu suspiciune de pneumonie cu Mycoplasma este un test satisfăcător, dar are limitări clinice.

Aglutininele reci sunt utilizate și ca teste rapide , dar rezultatele lor fals pozitive în cazul bolilor virale și valoarea predictivă pozitivă de 70% în studiu oferă o valoare limitată medicilor care au nevoie de o interpretare rapidă pentru a lua o decizie. Aglutininele reci sunt produse la una până la două săptămâni după infecția inițială în 50% din cazuri și pot persista timp de câteva săptămâni.

Există două tipuri de aglutinine reci: așa-numitele „ - aglutinine reci de la patul pacientului” și unele mai precise care determină titrurile antigenice folosind diluții duble ale sângelui pacientului. Aglutininele se corelează cu severitatea afecțiunii; un titru >1:32 se corelează cu afectarea pulmonară severă. Aceste aglutinine sunt prezente și la pacienții care au avut infecții cu rickettsii și alte bacterii, precum și cu virusuri gripale și adenovirusuri *(Current Opinion in Pulmonary Medicine,* 2002; *Clin Micr Rev,* 2004). Tipurile de teste de imunofluorescență adaptate pentru distribuția comercială includ:

- *Imunofluorescența indirectă (IFA)* detectează anticorpi specifici după colorarea IgG sau IgM cu un fluorocrom. Aceste kituri oferă date cantitative, dar interpretarea lor este subiectivă și necesită microscopie cu fluorescență.
- *Particule de aglutinare (PA).* Acestea utilizează un amestec de antigeni *M. pneumoniae* pentru a detecta simultan IgG și IgM. Acestea oferă rezultate calitative afișate pe un card sau rezultate cantitative care pot fi măsurate prin microtitrare pe plăci.
- *Test imunoenzimatic (EIA).* Este considerată cea mai bună metodă serologică pentru diagnosticarea infecției acute *cu M. pneumoniae* și este, de asemenea, cea mai utilizată în Statele Unite. Detectează cantități foarte mici de anticorpi și necesită volume serice foarte mici, <100 pl; este, în general, mai specifică decât CF.

O companie germană a dezvoltat un test Western Blot pentru detectarea IgG și IgA, dar acesta nu este disponibil în America (fig. 40-2; vezi insertul color).

Tehnicile de detectare a ADN-ului au fost dezvoltate în anii 1980 și sunt recent disponibile sub formă de PCR, care are o sensibilitate ridicată datorită numărului mare de copii ARNr per micoplasmă, comparativ cu cultura , serologiile care au rezultate variabile sau ambele (fig. 40-3 până la 40-8; vezi insertul color).

9. DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

Pneumonia cauzată de *M. pneumoniae* trebuie diferențiată de pneumonia cauzată de *Chlamydia pneumoniae,* chiar dacă există rapoarte care menționează că ambele prezintă constatări clinice și de laborator foarte similare, pe lângă constatările radiologice *(J Comput Assist Tomogr,* 2005).

În studiile comparative CT efectuate la copii cu pneumonie cu *M. pneumoniae* și *C. pneumoniae,* rezultatele la 42 de copii cu pneumonie cu *M. pneumoniae* au inclus 39 de cazuri (92,9%) cu un model în sticlă mată, urmat de un model acinar în cinci cazuri (11,9%), îngroșarea pereților bronșici în 37 (88,1%), noduli centrolobulari în 38 (90,5%), revărsat pleural în 4 (9,5%) și limfadenopatie în trei cazuri (7,1%).

Diferențe semnificative statistic între aceste modele radiografice (p <0,000) au fost constatate în procentele de cazuri purtătoare de pneumonie *cu C. pneumoniae* , în care modelul acinar a fost mai frecvent la 28 de copii (70%), revărsatul pleural în 12 cazuri (30%) și mai rar nodulii centrolobulari în trei cazuri (7,5%).

Alte boli cu aspect tomografic similar includ: *pneumonia cauzată de P. girovessi,* fosta *P. carinii,* pneumonia interstițială acută , proteinoza alveolară, hemoragia pulmonară și pneumonia indusă de medicamente *(J Comput Assist Tomogr,* 2005).

10. PROGNOZĂ

Studii multiple sugerează o asociere între pneumonia *cu M. pneumoniae* și dezvoltarea ulterioară a astmului. Există dovezi că agentul persistă în căile respiratorii ale cobailor până la 160 de zile *(Chest,* 2002).

M. pneumoniae a fost constatată la peste 55% dintre pacienții cu astm cronic stabil; în mod similar, există și un raport al unui adult care a dezvoltat anterior astm după ce a suferit de pneumonie cu *M. pneumoniae* (*Chest* , 2006).

11. COMPLICAȚII

pneumoniei *cu M. pneumoniae* este de obicei ușoară și autolimitată; cu toate acestea, există mai multe raportări de complicații pulmonare grave care apar atât la copii, cât și la adulți sănătoși. Aceste complicații nu au fost întotdeauna însoțite de o evoluție benignă.

pneumonii lobare nerezolvate cu revărsat pleural sau pneumatocel; sindrom de detresă respiratorie la adult, coagulopatie, precum și pneumonie necrozantă severă (*Ped Infect Dis J* , 2004).

Există, de asemenea, raportări de pneumonii cu sechele, cum ar fi fibroza interstițială cronică, bronșiolita obliterantă și - sindromul Swyer-James, o variantă a bronșiolitei obliterante postinfecțioase, chiar și la 20 de ani după un episod de pneumonie (*Pediatrics* , 2000; *Ped Infect Dis* , 2000).

Constatările radiografice anormale la copii sunt mai frecvente la cei sub opt ani decât la pacienții mai în vârstă (52,4 vs 17,6%) (11/21 cazuri); deși în acest studiu efectuat pe copii care au avut pneumonie *cu M. pneumoniae* au fost supuși unei evaluări tomografice la 3,5 până la șapte ani după acest eveniment, nu a existat o diferență semnificativă , probabil datorită numărului de probe.

Cu toate acestea, acest studiu a reușit să demonstreze că sechelele pe termen lung au fost în general în jur de 37% (14/38) și au corespuns anomaliilor funcției pulmonare reziduale, tusei recurente, dispneei și sunetelor anormale la auscultație .

Aceste date evaluate prin tomografie axială computerizată au fost compatibile cu obstrucția bronșică și bronhiolară, captarea aerului, îngroșarea pereților bronșici și perfuzia mozaică în combinație cu bronșiectazia, reprezentând bronșiolita obliterantă (*Pediatrics* , 2000).

Deoarece efectele infecției pot persista timp de luni de zile, acestea duc la scăderea fluxurilor expiratorii, cu creșterea hiperreactivității căilor respiratorii la persoanele normale (*Chest* , 2002).

Complicațiile pneumoniei cu *M. pneumoniae* asupra funcției căilor respiratorii la 50 de copii au fost evaluate prin spirometrie și prin inhalarea unui amestec de oxigen-heliu și s-a demonstrat că debitul expirator maxim la 50% din capacitatea vitală a scăzut semnificativ; acesta din urmă sugerând obstrucția căilor respiratorii mici (*Chest* , 2006).

Măsurătorile difuziei monoxidului de carbon după rezolvarea pneumoniei au arătat că, șase luni mai târziu, scăderea difuziei monoxidului de carbon poate fi legată de o întârziere în prescrierea macrolidelor sau de o durată scurtă a acestui tratament.

Transferul monoxidului de carbon între gazul alveolar și hemoglobină în capilarele pulmonare este rezultatul mai multor procese, inclusiv difuzia prin membrane și reacțiile chimice din capilare.

Difuzia redusă a gazelor poate fi întâlnită și în alte patologii care produc fibroză, cum ar fi hemosideroza, sarcoidoza, pneumonita, histiocitoza și afecțiunile maligne care cauzează pneumonită interstițială; așa cum se întâmplă atunci când pneumonia este tratată doar cu beta-lactamice, chiar dacă acestea pot fi active împotriva *Mycoplasmei.*

Această constatare ar putea sta la baza căutării de dovezi care să ateste implicarea *Mycoplasma* pneumoniae în sechelele pe termen lung ale fibrozei pulmonare (*Ped Infect Dis* , 2000).

12. TRATAMENT

Mycoplasma pneumoniae este inhibată *in vitro* de agenți precum tetracicline, macrolide, ketolide, fluorochinolone, streptogramine, cloramfenicol și aminoglicozide; clindamicina poate fi eficientă *in vitro* , dar nu *in vivo* , din cauza lipsei unei membrane celulare; toate micoplasmele sunt rezistente la beta-lactamice și glicopeptide. Rifampicina, trimetoprim-sulfametoxazolul, sulfonamidele, polimixinele și acidul nalidixic sunt, de asemenea, inactive (*Clin Micr Rev* , 2004).

Tratamentul de primă linie include utilizarea unei macrolide, dar tipul de macrolidă nu pare să afecteze rezultatul, deoarece în studiile ulterioare, atât claritromicina, cât și azitromicina au rate de vindecare similare cu eritromicina în 90% din cazurile în care au fost utilizate *(Ped Infect Dis,* 2000).

Pe lângă activitatea sa antibiotică, claritromicina poate acționa ca agent antiinflamator împotriva limfocitelor și macrolidelor. S-a demonstrat că macrolidele ameliorează astmul și reduc producția de spută și eozinofilia atât în spută, cât și în ser; claritromicina prezintă în mod specific un efect asemănător glucocorticoidului la pacienții astmatici dependenți de corticosteroizi (*Chest* , 2002).

Studii noi, inclusiv o comparație între telitromicină și fluorochinolonă la adulți, au constatat rate de vindecare de 100%, respectiv 93,3% și sugerează că această ketolină ar putea fi o opțiune pentru tratarea *pneumoniei cauzate de M. pneumoniae.*

La pacienții imunosupresați, tratamentul este adesea dificil și poate necesita perioade prelungite de tratament, deoarece majoritatea antibioticelor sunt bacteriostatice, chiar și atunci când agenții sunt sensibili la terapie *(Clin Micr Rev,* 2004).

Sensibilitatea la diferite tratamente împotriva *Mycoplasmei* a fost studiată în 125 de cazuri de pneumonie, iar microorganismul *a fost* sensibil la eritromicină, urmat de sparfloxacină, tetraciclină, ofloxacină, ciprofloxacină, lomefloxacină și fleroxacină. Eritromicina a fost agentul cel mai activ, deși au fost examinate și clindamicina și ciprofloxacina, iar bacteriile s-au dovedit a fi sensibile la acești compuși *(East Medit Health J* , 2003).

Rezistența la macrolide la mutanții *M. pneumoniae* este de tip macrolidă-lincosamidă-streptogramină B. Mecanismul de rezistență implică mutații punctuale care duc la o tranziție de la A la G în bucla peptidiltransferază a domeniului V al genei ARNr 23S la pozițiile 2063 și 2064, ceea ce reduce afinitatea acestor antibiotice pentru ribozomi. Un mecanism bine documentat implică, de asemenea, prezența unui transpozon de conjugare, care conferă rezistență la tetraciclină la *M. hominis* și *Ureaplasma* spp . și o mutație într-o girază ADN și o topoizomerază care conferă rezistență la fluorochinolone. Cu toate acestea, testarea culturii și a antibiogramei nu se efectuează în mod curent, deoarece cultivarea este dificilă, iar studiile de rezistență au fost efectuate în acest scop doar în câteva cazuri (*Clin Micr Rev* , 2004).

13. PREVENȚIE ȘI VACCINURI

Importanța infecției cu M. pneumoniae , pe lângă posibilitatea diseminării și dezvoltarea purtătorilor nazali, implică afectarea celulară și nivelurile subcelulare ulterioare și constă în faptul că strategia de prevenție se bazează pe vaccinare.

Interesul pentru un vaccin împotriva infecției cu *M. - pneumoniae* datează din anii 1960, bazându-se pe observarea focarelor ciclice de infecție, în special în locuri cu populații închise, cum ar fi cazărmile militare, creșele, școlile și internatele,

și din cauza posibilității de a dezvolta imunitate ulterioară.

Încercările de a dezvolta un vaccin au fost descurajatoare - deoarece, în unele cazuri, când s-a utilizat un vaccin experimental cu micoplasma viu, subiecții voluntari au dezvoltat o infecție mai severă.

Studiile efectuate asupra vaccinurilor cu virusuri vii atenuate administrate intranazal sau prin aerosoli au demonstrat o oarecare protecție împotriva bolii după înlocuirea tulpinilor virulente, sugerând că stimularea mucoasei locale dezvoltă mecanisme importante de apărare. Aceste vaccinuri nu au fost niciodată utilizate la om din cauza virulenței reziduale.

Alte posibile vaccinuri au inclus proteine și componente polizaharidice, precum și ADN recombinant.

În anii 1980 și 1990, s-au efectuat studii cu modele animale experimentale; cu toate acestea, până în prezent, nu există cunoștințe despre vaccinurile la om și nu există nicio indicație că vreun tip de vaccin ar putea fi aprobat pentru utilizare pe termen scurt *(Clin Micr Rev,* 2004).

14. CONCLUZII

Pneumonia *cu M. pneumoniae* are de obicei o evoluție benignă ; cu toate acestea, rapoartele din studiile efectuate pe copii menționează

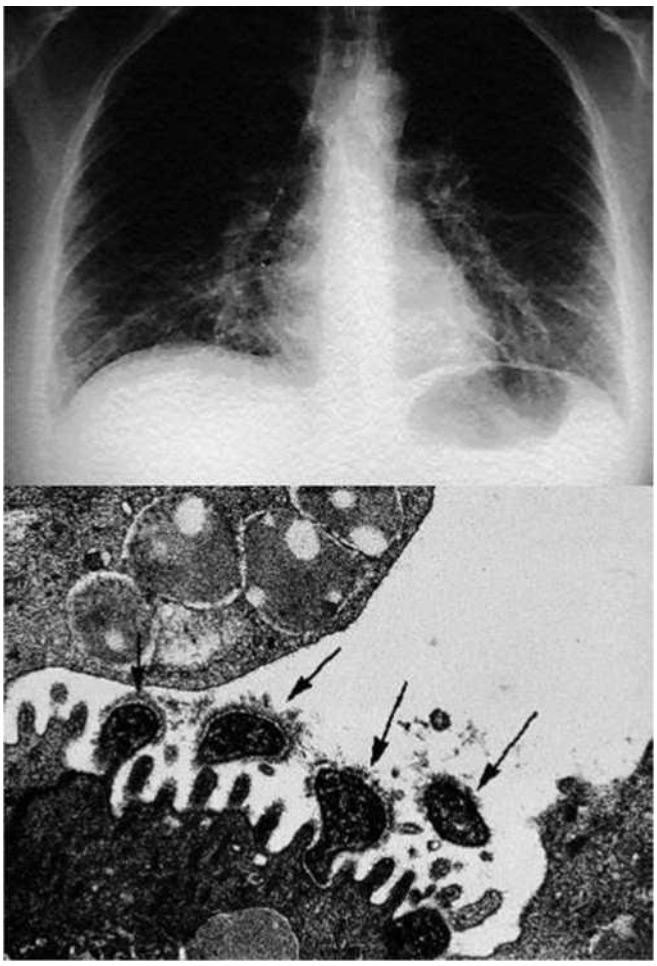


Fig. 40-9. Radiografie toracică a unui pacient cu pneumonie cu Mycoplasma (sus). Microfotografie a Mycoplasmei (jos).

o frecvență de 14,4% a complicațiilor, cum ar fi detresa respiratorie, revărsatul pleural și abcesele pulmonare.

Deși testarea sensibilității microbiene nu se efectuează în mod obișnuit, sensibilitatea la macrolide, chinolone și tetracicline este încă bună.

Acest tip de pneumonie este mai frecvent la copii și adulți tineri; infecția nu poate fi distinsă de alte infecții respiratorii pe baza criteriilor clinice și radiologice, dar noile metode rapide de diagnostic sunt de mare ajutor *(East Med Health J,* 2003).

Există dovezi că copiii mai mici și cei cu un răspuns anticorp superior la copiii mai în vârstă, cu titruri ridicate în timpul pneumoniei, pot prezenta un risc mai mare de sechele pulmonare.

Cele de mai sus se pot datora faptului că la copiii mici există o elasticitate mai redusă a căilor respiratorii mici, iar stresul modificărilor inflamatorii poate diminua capacitatea acestora de a compensa modificările histopatologice care apar în timpul dezvoltării lor *(Pediatrics,* 2000).

LITERATURĂ

Deerojanawong J, Prapphal N, Suwanjutha S, Lochindarat S, Chantarojanasiri T, Kunakorn M, Bunnag T, Srisan P. Prevalența și caracteristicile clinice ale *Mycoplasma pneumoniae* la copiii thailandezi. *J Med Assoc Thai,* 2006;89(10):1641-7.

Hsieh SC, Kuo YT, Chern MS, Chen CY, Chan WP, Yu C. *Mycoplasma - pneumoniae:* caracteristici clinice și radiografice la 39 de copii. *Pediatr Int,* 2007;49(3):363-7.

Kottayam R, Rozenberg G, Cohn RJ. Manifestări hematologice neobișnuite ale infecției *cu Mycoplasma pneumoniae* . *Paediatr Child Health,* 2007;43(1-2):80-2.

Mandell LA. Progrese în terapia antimicrobiană a pneumoniei dobândite în comunitate. *Curr Opin Infect Dis,* 1999;12(2):137-43.

Nakayama E, Hasegawa K, Morozumi M, Kobayashi R, Chiba N, Iitsuka T, Tajima T, Sunakawa K, Ubukata K. Optimizarea rapidă a chimioterapiei antimicrobiene administrate pacienților pediatrici cu pneumonie dobândită în comunitate utilizând tehnici PCR cu serologie și cultură standard . *J Infect Chemother,* 2007;13(5):305-13.

Ozaki T, Nishimura N, Ahn J, Watanabe N, Muto T, Saito A, Koyama N, Naka-ne K, Funahashi K. Utilitatea unui kit de diagnostic rapid pentru *Mycoplasma pneumoniae la* copii și sensibilitatea antimicrobiană a izolatelor. *J Infect Chemother,* 2007;13(4):204-7.

Phares CR, Wangroongsarb P, Chantra S, Paveenkitiporn W, Tondella ML, Benson RF, Thacker WL, Fields BS, Moore MR, Fischer J, Dowell SF, Olsen SJ. Epidemiologia pneumoniei severe cauzate de *Legionella longbechae, Mycoplasma pneumoniae* și *Chlamydia pneumoniae* : supraveghere populațională, timp de 1 an, pentru pneumonia severă în Thailanda . *Clin Infect Dis,* 2007;45(12):147-55.

Sanchez-Vargas FM, Gómez-Duarte OG. *Mycoplasma pneumoniae:* un agent patogen extrapulmonar emergent. *Clin Microbiol Infect,* 2008;14(2): 105-17.

Schalock PC, Dinulos JG, Pace N, Schwarzenberger K, Wenger JK. Eritem multiform cauzat de infecția *cu Mycoplasma pneumoniae* la doi copii. *Pediatr Dermatol,* 2006;23(6):546-55.

Sidal M, Kilic A, Unuvar E, Oguz F, Onel M, Agacfidan A, Aydin D, Koksalan K, Beka H. Frecvența infecțiilor *cu Chlamydia pneumoniae* și *Mycoplasma pneumoniae* la copii. *J Trop Pediatr,* 2007;53(4):225-31.

Tajima T, Nakayama E, Kondo Y, Hirai F, Ito H, Iitsuka T, Momomura M, Kutsuma H, Kodaka Y, Funaki N, Yanagawa Y, Ubukata K. Etiologie și studiu clinic al pneumoniei dobândite în comunitate la 157 de copii spitalizați. *J*

Infect Chemother, 2006;12(6):372-9.

Vervloet LA, Marguerite C, Camargos PA. Infecția cu *Mycoplasma pneumoniae* și importanța acesteia ca agent etiologic în pneumoniile comunitare infantile. *Braz J Infect Dis,* 2007;11(5):507-14.

CAPÍTULO 41

Pneumonia *cu Chlamydia psittaci*

Dr. A.S. Joaquin Corner Zuno

Conținut

- 1. Istorie
- 2. Sinonimie
- 3. Etiologie
- 4. Epidemiologie
- 5. Patogeneză
- 6. Diagnostic
  - 6.1 Diagnosticul laborator și birou
- 7. Patologie
- 8. Diagnostic de confirmare
- 9. Tratament
- 10. Prevenirea
- 11. Concluzii
- Literatură

1. ISTORIE

Psitacoza este o infecție sistemică ce provoacă adesea pneumonie. A fost asociată cu expunerea la păsări, care sunt purtătoarele infecției, așa cum se știe de peste un secol. În 1879, Ritter a studiat un focar din Elveția, pe care l-a numit pneumothus. Morange a inventat termenul de psitacoză (din cuvântul grecesc *papagal)* în 1892, după ce a studiat cauzele - asociate cu bolile papagalilor. În 1930, agentul cauzal a fost identificat în mai multe laboratoare: de Bedson în Anglia, Kromwede în Statele Unite și Levinthal în Germania. Denumirea de psitacoză a persistat, deși termenul ornitoză descrie mai bine potențialul tuturor păsărilor de a răspândi această infecție. De fapt, puține mamifere, inclusiv oamenii, sunt rareori infectate cu psitacoză.

2. SINONIMIE

Boala papagalului, ornitoză, psitacoză.

3. ETIOLOGIE

Agentul cauzal al psitacozei este *Chlamydophila psittaci,* care a fost recent propusă pentru a fi clasificată în genul Chlamydophila din familia Chlamydiaceae, împreună cu *C. pneumoniae , C. pecorum, C. abortus, C. caviae* și *C. felis.*

Acum se știe că *C. psittaci* este o specie extrem de diversă, care afectează și alte păsări pe lângă papagali, precum și multe specii de mamifere. Există o omologie a ADN-ului de doar 10% între *C. psittaci* și *C. trachomatis. C. psittaci* poate fi diferențiat de *C. trachomatis* prin lipsa de glicogen în rezistența sa la sulfonamide.

Diversitatea genei *C. psittaci* ar putea fi o expresie a marii sale varietăți de gazde. Tulpinile acestui microorganism au fost studiate folosind analiza endonucleazică de restricție, ceea ce indică faptul că există cel puțin cinci biovaruri.

Biovarul aviar pare să conțină cel puțin patru serovaruri, determinate prin colorare cu anticorpi monoclonali. Două dintre aceste serovaruri, serovarurile de papagal și curcan, sunt de o importanță majoră în populația aviară din SUA. Fiecare este asociat cu preferințe importante ale gazdei și caracteristici ale bolii.

Tulpinile de serovar de curcan sunt asociate cu boli severe la oameni sau păsări, cu epizootii majore la curcani, care duc adesea la boli la oameni. Serovarul de papagal a fost, de asemenea, asociat cu boli severe la oameni; cu toate acestea, infecția umană este de obicei limitată la cazuri sporadice în urma expunerii la păsări de companie sau porumbei.

4. EPIDEMIOLOGIE

C. psittaci este frecventă la păsările domestice; infecția la oameni este frecventă la persoanele care le îngrijesc sau le comercializează, sau la angajații și îngrijitorii magazinelor de animale de companie.

 Păsări de curte (date relevate de studiul unei epidemii din Turcia), precum și medicii veterinari. În orice caz, oricine intră în contact cu păsări infectate riscă să contracteze boala. Cazurile de infecție la oameni apar sporadic și în focare.

Majoritatea pacienților cu psitacoză au intrat în contact cu o pasăre, de obicei papagali; de fapt, importul de păsări exotice (uneori ilegal) a fost corelat cu o creștere a numărului de cazuri în unele țări . Oamenii dobândesc psitacoză prin sărutarea papagalilor sau prin resuscitarea gură la gură a păsărilor bolnave. Alți pacienți au avut expuneri scurte, cum ar fi vizitarea parcurilor publice de păsări sau trecerea prin încăperi în care erau ținute păsările infectate. Cu toate acestea, în până la 25% din cazuri, nu se poate documenta nicio expunere anterioară.

Studiile epidemiologice au arătat că prevalența purtătorilor de *C. psittaci* este de 5 până la 8%, iar aceasta poate crește până la 100% atunci când păsările sunt transportate în cuști supraaglomerate. Peste 130 de specii de păsări au fost documentate ca gazde ale *C. psittaci.*

Infecția poate apărea la ani de la expunere . Se poate manifesta asimptomatic sau însoțit de boală. În forma simptomatică, păsările pot prezenta depresie, letargie, anorexie, dispnee și diaree, adesea cu ochii închiși și penaj alterat. Această afecțiune se poate rezolva spontan; cu toate acestea, păsările infectate pot excreta un număr mare de forme infecțioase pentru perioade lungi de timp, chiar și asimptomatice, prin fluide precum urina, fecalele, lacrimile și ciocurile lor - toate acestea fiind infecțioase.

5. PATOGENIE

Infecția se răspândește de obicei pe cale respiratorie, prin contact direct cu picături aerosolizate din forme infecțioase de excremente sau secreții ale păsărilor infectate. Transmiterea prin mușcături este rară. Dacă păsările infectate nu sunt tratate, până la 10% devin purtători cronici asimptomatici.

Tulpinile provenite de la curcani și păsări infectate sunt cele mai virulente pentru oameni. Deși este adevărat că majoritatea infecțiilor provin de la păsări, s-a documentat și faptul că acestea pot apărea după expunerea la țesuturi infectate în mediile veterinare, în special atunci când se îngrijesc viței. Implicarea miocardică cauzată de acest agent este atribuită atât tulpinilor aviare, cât și celor non-aviare, iar tulpinile feline sunt mai frecvent asociate cu pneumonita la oameni și la alte mamifere.

Transmiterea nosocomială și de la om la om este rară, așadar izolarea pacienților și profilaxia antimicrobiană pentru contacți nu sunt necesare. Igienizarea mediului este esențială, deoarece acest organism este rezistent la antiseptice și poate rămâne viabil timp de luni de zile la temperatura ambiantă.

6. DIAGNOSTIC

Infecția începe după o perioadă de incubație de cinci până la 15 zile. Poate avea un debut brusc sau insidios , iar manifestările clinice tind să fie nespecifice, rezultând diverse sindroame clinice. Infecția poate fi subclinică sau poate semăna cu o boală virală cu febră și erupție cutanată, sau cu un sindrom asemănător mononucleozei cu febră, faringită, hepatosplenomegalie și limfadenopatie, sau cu o formă asemănătoare febrei tifoide manifestată prin febră, bradicardie, erupție cutanată și splenomegalie. În cele din urmă, cea mai sugestivă prezentare este pneumonia atipică cu tuse neproductivă, febră, cefalee și disociere clinico-radiologică. Tabloul clinic variază de la o boală inaparentă sau moderată până la o boală care pune viața în pericol, cu simptome respiratorii.

Întrucât mulți pacienți prezintă simptome nespecifice la debutul bolii, lista diagnosticelor pentru care sunt trimiși la spitale este extinsă. Această listă reflectă faptul că pot fi afectate mai multe organe și include diagnostice precum pneumonie, meningită, gastroenterită, hepatită, infecție a tractului urinar, endocardită, vasculită, septicemie, malaria, bruceloză, febră de origine necunoscută, embolie pulmonară, infarct miocardic, amigdalită, carcinom pancreatic, polimiozită și altele.

Cel mai frecvent simptom este febra, care apare la 50 până la 100% dintre pacienți. Tusea a fost observată la 50 până la 100% din cazuri, dar durerile de cap, mialgia și frisoanele apar de obicei la 30 până la 70% dintre pacienți în stadiile avansate ale bolii. Semnele și simptomele nespecifice pot reprezenta o provocare diagnostică, iar marea varietate a celor care apar la mai puțin de 50% dintre pacienți poate fi deosebit de confuză. Acestea includ diaforeză, fotofobie, tinitus, surditate, ataxie, anorexie, greață și vărsături, dureri abdominale, diaree, constipație, dureri în gât, dispnee, hemoptizie, epistaxis, artralgie și erupții cutanate. Au fost raportate dureri în piept, dar durerea toracică pleuritică reală este rară.

Cele mai frecvent raportate semne sunt febra, eritemul faringian și crepitațiile fine sau alte anomalii la auscultația toracică, precum și hepatomegalia. Mai puțin de jumătate dintre pacienți prezintă somnolență, confuzie, tahicardie, bradicardie relativă , frecare pleurală și splenomegalie (aceasta apare de obicei la sfârșitul primei săptămâni), limfadenopatie, peteșii palatine, herpes labial, macule confluente și fragilitate musculară.

Manifestările sistemice ale psitacozei depind de organul țintă afectat; la om, plămânii sunt cel mai frecvent afectați, prezentându-se cu tuse, dispnee și o varietate de constatări nespecifice la auscultație și examen fizic. Ocazional, pneumonita poate evolua spre sindromul de detresă respiratorie acută. Manifestările cardiace includ pericardita (rareori cu tamponadă), miocardita, cardiomiopatia dilatativă idiopatică și endocardita fără un agent patogen izolat. Este adesea asociată cu boli cardiace subiacente și poate provoca distrugerea valvulelor; embolia arterială a vaselor mari este rară, iar fiziopatologia sa este necunoscută.

6.1 Diagnosticare de laborator și de cabinet

Numărul total de leucocite este de obicei normal sau ușor crescut; două treimi din cazuri prezintă o deplasare la stânga. S-a constatat eozinofilie.

La pacienții convalescenți, testele funcției hepatice sunt moderat anormale în 50% din cazuri, sugerând colestază. Izolarea în cultură se poate realiza din probe de sânge prelevate în primele patru zile de boală și din probe de spută prelevate în primele două săptămâni. Cu toate acestea, deși *C. psittaci poate fi izolat* în culturi celulare sau prin involuția animalului, aceste metode sunt riscante, iar diagnosticul serologic este preferabil.

Radiografiile toracice prezintă de obicei anomalii la 75% dintre pacienți (50% până la 90%), în contradicție cu auscultația toracică. Cea mai frecventă constatare este o singură consolidare bazală, observată în 90% din radiografiile toracice, deși pot fi observate diverse modele radiografice, inclusiv atelectazie, un model de opacitate reticulară sau de tip sticlă mată și un model miliar cu mărire hilară unilaterală sau bilaterală. Aceste modele radiografice pot dura până la 20 de săptămâni pentru a se rezolva, cu o medie de șase săptămâni. Revărsatul pleural apare în mai mult de 50% din cazuri, dar este de obicei mic sau asimptomatic. Deși mărirea hilară poate fi prezentă, aceasta nu este de obicei singura manifestare.

7. PATOLOGIE

În timp ce la păsări *C. psittaci* afectează în principal ficatul, splina și pericardul, la om principalul organ afectat sunt plămânii. Traheea și bronhiile se inflamează, afectând întregul epiteliu respirator. Inflamația de la bronhiole la alveole produce modelul lobar de afectare. Exudatul interstițial și alveolar este caracterizat prin prezența celulelor mononucleare și a câtorva leucocite polimorfonucleare, eritrocite, celule epiteliale și fibrină. Aceasta duce la hiperplazie, proliferare și descuamare a celulelor alveolare care conțin incluziuni bazofile în citoplasmă. Apare un volum crescut al ganglionilor limfatici hilari și leziuni cauciucate sau solide în plămâni. În psitacoză, se observă secvența clasică de congestie, edem și colorare hepatică roșie și gri.

De asemenea, trebuie reținut faptul că implicarea la un alt nivel poate provoca modificări morfologice în țesuturile afectate; astfel, în creier, inimă, ficat, splină, rinichi și alte organe, există infiltrate inflamatorii cu incluziuni intracitoplasmatice.

8. DIAGNOSTIC DE CONFIRMARE

Culturile obținute din spută, lichid pleural și sânge pot dezvolta agentul patogen; cu toate acestea, acest lucru este periculos, iar identificarea directă în probele de țesut nu a fost standardizată, așadar diagnosticul depinde de serologie. CDC din SUA consideră un **caz confirmat atunci când** acesta se prezintă cu o boală clinică compatibilă plus confirmarea de laborator a uneia dintre următoarele: un titru de 1:16 prin IgM de microimunofluorescență (MIF); cultură din secreții respiratorii; sau un titru de fixare a complementului (FC) de un sfert sau mai mare; sau titruri de anticorpi de 1:32 în probele obținute în ultimele două săptămâni. Un **caz probabil** este considerat a fi asocierea unei boli clinice compatibile susținute epidemiologic prin contactul cu un caz uman confirmat sau un titru de cel puțin 1:32 într-o singură probă prin MIF sau FC. Pot apărea reacții fals pozitive și fals negative. De asemenea, trebuie remarcat faptul că testul de fixare a complementului este destinat doar identificării genului și nu distinge speciile. Testul MIF are o sensibilitate și o specificitate mai mari și este întotdeauna preferabil testului FC, deși poate apărea și reactivitate încrucișată. În cele din urmă, testele serologice au încă limitări. De asemenea, trebuie menționat că utilizarea antibioticelor întârzie sau scade răspunsul anticorpilor și poate altera producția de anticorpi. Reacția în lanț a polimerazei poate identifica cu precizie virusul, dar nu este un test standard și nici nu este disponibilă în toate laboratoarele.

9. TRATAMENT

Tratamentul de elecție este tetraciclina, 500 mg administrată oral în patru doze pe zi, sau doxiciclina, 100 mg administrată oral de două ori pe zi, timp de 10 până la 21 de zile. Unii experți recomandă cure de tratament mai lungi pentru a preveni recidiva , dar acest lucru este controversat. Eritromicina este o alternativă, dar poate fi mai puțin eficientă în cazurile severe și nu protejează fătul la femeile însărcinate.

Există rapoarte anecdotice privind utilizarea azitromicinei și cloramfenicolului, iar unele chinolone mai noi au demonstrat eficacitate *in vitro* și în modele animale. Chinolone mai noi, cum ar fi sitafloxacina, tosufloxacina și sparfloxacina, sunt studiate în prezent, cu rezultate preliminare încurajatoare. Ciprofloxacina și ofloxacina au fost, de asemenea, studiate, dar este nevoie de mai multă experiență.

Majoritatea pacienților răspund bine la tratament, dar fără tratament, mortalitatea poate ajunge la 20%. Recidivele pot apărea la 1% dintre pacienți chiar și cu un tratament adecvat.

10. PREVENȚIE

Păsările infectate trebuie tratate cu tetraciclină, clortetraciclină sau doxiciclină timp de cel puțin 45 de zile consecutive. Departamentele de sănătate ar trebui să monitorizeze intrarea păsărilor din alte țări, în special a păsărilor exotice, și să documenteze intrarea acestora prin furnizarea de tratament și menținerea lor în izolare protectoare timp de cel puțin 30 de zile. De asemenea, acestea ar trebui să recomande ca proprietarii acestor păsări să fie supuși unui tratament suplimentar de 15 zile. În ciuda acestor măsuri, păsările pot continua să elimine microorganismul prin fecale. În prezent, nu există vaccinuri disponibile nici pentru oameni, nici pentru păsări.

11. CONCLUZII

Această afecțiune este o zoonoză ce se poate manifesta ca o pneumonie atipică, care trebuie luată în considerare la subiecții care intră în contact cu păsări exotice sau la medicii veterinari și membrii familiei care intră în contact strâns cu păsările, cum ar fi îngrijitorii de grădini zoologice din zona ornitologică.

LITERATURĂ

Centrele pentru Controlul și Prevenirea Bolilor. Compendiu de măsuri pentru controlul infecției *cu Chlamydia psittaci* la oameni (psitacoză) și păsări de companie (chlamidioză aviară). *MMWRRecomm Rep,* 14 iulie 2000;49(RR-8):3-18.

Donati M, Rodriguez FM, Olmo A, *et al. Activitatea* comparativă *in vitro* a moxifloxacinei, minociclinei și azitromicinei împotriva *Chlamydia* spp. *J Antimicrob Chemother,* 1999;43(6):825-827.

Everett KD, Bush RM, Andersen AA. Descrierea modificată a ordinului Chlamydiales, propunerea pentru Parachlamydiaceae fam. nov. și Simkaniaceae fam. nov., fiecare conținând câte un gen monotipic, taxonomia revizuită a familiei Chlamydiaceae, inclusiv un gen nou și cinci specii noi și standarde pentru identificarea organismelor. *Int J Syst Bacteriol,* 1999;49:415-440.

Guay DR. Terapia asistată de animale de companie în mediul azilului de bătrâni: Potențial de zoonoză. *Am J Infect Control,* 2001;29(3):178-186.

Harris RL, Williams TW. Contribuție la problema pneumotifului: o discuție despre articolul original al lui J. Ritter din 1880. *Rev Infect Dis* , 1985;7:119-122.

Hughes C, Maharg P, Rosario P *și colab* . Posibilă transmitere nosocomială a psitacozei. *Infect Control Hosp Epidemiol,* 1997;18:165-168.

Hyde SR, Benirschke K. Psitacoza gestațională: raport de caz și analiză a literaturii de specialitate. *Mod Pathol,* 1997;10:602-607.

Ito I, Ishida T, Mishima M și alții. Cazuri familiale de psitacoză: Posibilă - transmitere interpersonală. *Intern Med,* 2002;41(7):580-583.

Jorgensen DM. Psitacoza gestațională la un crescător de oi din Montana. *Emerg Infect Dis,* 1997;3:191-194.

Macfarlane JT, Macrae AD. Psitacoză. *Med Bull,* 1983;39:163-167.

Miyashita N, Niki Y, Matsushima T. Activități *in vitro* și *in vivo* ale sitafloxacinei împotriva *Chlamydia* spp. *Agenți antimicrobieni Chemother,* 2001; 45:3270-3272.

Patel RT, Jekinson LR, Wheeler MH *și alții.* Embolie arterială asociată cu psitacoza. *J Royal Soc Med,* 1991;84:374-375.

Schaffner W, Drutz DJ, Duncan GW *și alții.* Spectrul clinic al psitacozei endemice. *Arch Internal Med* , 1967;119:433-443.

Schinkel AFL, Bax JJ, Van Der Wall EE, Jonkers GJPM. Urmărirea ecocardiografică a miocarditei *Chlamydia psittaci* . *Chest,* 2000;117:1203–1205.

Schlossberg D, Thin J, Moore MM *și alții.* O epidemie de psitacoză aviară și umană. *Arch Internal Med* , 1993;153:2594-2596.

Wong KF, Chan JKC, Chan CH *și colab* . Sindromul hemofagocitar asociat cu psitacoza. *Am J Med* , 1991;91:204-205.

Yung AP, Grayson ML. Psitacoza: o analiză a 135 de cazuri. *Med J Aust* , 1988;148:228-233.

CAPÍTULO 42

Pneumonia cauzată de *Chlamydia pneumoniae*

Dr. María Victoria Murillo Neri / Dr. Martín Guerrero Becerra

Conținut

- 1. Istorie
- 2. Definiţie
- 3. Sinonimie
- 4. Epidemiologie
- 5. Etiologie
- 6. Patogeneză
- 7. Fiziopatologie
- 8. Diagnostic
  - 8.1 Clinic
  - 8.2 Radiografie
  - 8.3 Laborator
- 9. Patologie
- 10. Diagnostic diferențial
  - 10.1 *Chlamydia trachomatis* (pneumonită chlamidială)
  - 10.2 *Chlamydia psittaci* (psitacoză, ornitoză)
  - 10.3 *Coxiella burnetii*
  - 10.4 *Pneumocystis carinii*
  - 10.5 *Pneumonită filarială* (eozinofilie tropicală)
  - 10.6 *Pneumonie*

    Legionella (boală) al legionarilor)
- 11. Complicații
- 12. Spitalizare
- 13. Tratament
- 14. Dezvoltarea vaccinurilor
- 15. Caz clinic
- Literatură

Pe lângă faptul că nu s-a găsit o asociere a acestei tulpini cu boli oculare, s-a constatat și cu infecții respiratorii și epidemii rare de pneumonie.

Primul izolat al unei infecții acute a tractului respirator a fost denumit tulpina AR-39, obținută în 1983 la Seattle dintr-o raclare faringiană a unui student cu faringită.[5 6 7]Această tulpină a fost identificată ca o specie distinctă în cadrul genului *Chlamydia* și desemnată în laborator drept *Chlamydia TWAR,* în urma primelor sale două izolate: TW-183 și AR-39. În 1989, acest - microorganism TWAR a fost acceptat ca o a treia specie de

5 ISTORIE

Chlamydia pneumoniae a fost descrisă la mijlocul anilor 1980. O tulpină atipică de *Chlamydia psittaci* a fost principala responsabilă pentru o epidemie de pneumonie non-severă din Finlanda în 1978; această tulpină a fost numită TWAR. Prototipul *C. pneumoniae* TW-183 a fost obținut în mod întâmplător când a fost izolat din ochiul unui copil în timpul studiilor cu vaccinuri împotriva trahomului în 1965 în Taiwan; inocularea a fost efectuată folosind gălbenușuri de ouă de pui embrionate, singura metodă disponibilă pentru cultivarea *Chlamydiei.*

Incluziunile și caracteristicile morfologice din culturile celulare pentru *Chlamydia,* efectuate la începutul anilor 1970, au confirmat că aspectul acestei tulpini TW-183 nu corespundea cu *C. trachomatis,* așa cum se presupunea, ci că, din punct de vedere morfologic, incluziunile sale semănau cu *C. psittacine.*

Chlamydia și denumit *C. pneumoniae* deoarece pneumonia a fost cea mai recunoscută boală asociată cu acest microorganism. În [1999], a fost efectuată o analiză taxonomică.

 mic al secvenței genelor ARN ribozomal 16s și 23s, ceea ce a sugerat că *C. psittaci, C. pneumoniae* și alte specii pot fi caracterizate într-un nou gen numit *Chlamydophila,* redenumindu-l *Chlamydophilia - pneumoniae;* cu toate acestea, această propunere nu a câștigat mult sprijin, iar denumirea anterioară de *Chlamydia pneumoniae* este încă utilizată pe scară largă în multe publicații.

2. DEFINIŢIE

Chlamydia pneumoniae este recunoscută ca o a treia specie din genul *Chlamydia* , care are un rol important în infecțiile respiratorii acute, cum ar fi pneumonia, bronșita, sinuzita și faringita, atât la copii, cât și la adulți; a fost asociată cu astmul bronșic, boala cardiovasculară aterosclerotică, boala Alzheimer, scleroza multiplă și boala Kawasaki; spectrul bolii variază de la o formă asimptomatică la o formă intensă.

3. SINONIMIE

Chlamydia pneumoniae, inițial numită tulpina TWAR și ulterior redenumită *Chlamydophilia pneumoniae deoarece* era distinctă de alte specii de Chlamydia .

4. EPIDEMIOLOGIE

Informațiile epidemiologice privind infecția *cu Chlamydia pneumoniae* provin din studii serologice care utilizează tehnica microimunofluorescenței pentru a detecta anticorpii IgG împotriva *Chlamydia pneumoniae* și pentru a identifica persoanele expuse la acest microorganism.

La nivel mondial, studiile seroepidemiologice indică faptul că *C. pneumoniae* este o cauză frecventă de infecție, cu o seroprevalență mai mare de 50% la adulți · Ratele de seropozitivitate la copiii sub cinci ani sunt scăzute, deși cresc rapid la copiii de vârstă școlară și continuă să crească de-a lungul anilor, ajungând la aproximativ 75% seropozitivitate la vârsta adultă.2,7 Incidența sa generală este necunoscută, dar se estimează că între 2 și 5 milioane de cazuri apar anual ca și cauză a pneumoniei, iar dintre acestea, 500.000 necesită spitalizare în Statele Unite și în alte țări, potrivit CDC.

În Mexic, există puține rapoarte de seroprevalență. Sánchez-González și colab. au efectuat cuantificări serice ale anticorpilor IgG și IgA împotriva *C. pneumoniae* la pacienți adulți cu boli cardiovasculare, cu o rată generală de seropozitivitate de 40%; incidența a fost mai mare în rândul bărbaților decât în rândul femeilor (70% *vs.* 30%; $p < 0,05$). Datele obținute din acest studiu confirmă o prevalență ridicată a expunerii la *Chlamydia pneumoniae* la pacienții cu evenimente cardiovasculare acute.

Rapoartele de la copii din diferite regiuni ale lumii arată că prevalența titrurilor ridicate de anticorpi este asociată cu boli severe, în special la copiii mai mici , deși incidența detectării anticorpilor este în principal la copiii de vârstă școlară, cu variații în funcție de grupa de vârstă examinată și de regiunea geografică. Likitnukul S și colab., în Bangkok, au raportat o prevalență de 59,1% la 333 de copii de vârstă școlară; Schmidt S și colab. au raportat 24% la 1.211 copii de vârstă școlară; Martínez MA și colab. au menționat 15,7%; în Republica Cehă, Kopriva A și colab. au raportat 24% dintre copiii astmatici; Kosma și colab. au raportat 10% din 8.851 de copii.

, au fost raportate opt cazuri de copii cu pneumonie și anticorpi anti -*Chlamydia pozitivi* , predominant la copii de vârstă școlară, pe o perioadă de un an (date nepublicate). Au fost raportate procentele de pacienți asimptomatici cu anticorpi pozitivi, deși rolul lor în epidemiologia infecției este necunoscut.

Transmiterea are loc prin secreții respiratorii contaminate de la persoană la persoană; perioada de incubație este de șapte până la 21 de zile, iar focarele au fost raportate în familii, școli, cazărmi militare și spitale; coinfecția cu virusuri și bacterii este frecvent observată, reinfecțiile fiind comune; anticorpii serici nu conferă imunitate. Nu există dovezi reale ale variației sezoniere.

5. ETIOLOGIE

Deși inițial tulpinile din genul *Chlamydia* au fost considerate - protozoare, iar mai târziu virusuri, acestea sunt acum recunoscute ca bacterii datorită compoziției peretelui lor celular și creșterii prin fisiune binară, bacterii gram-negative, de formă coccoidă, nemotile, obligate intracelulare, care cresc în celulele eucariote din întreaga lume, agenți patogeni comuni ai oamenilor și ai altor ființe vii.

Aceste microorganisme posedă o caracteristică unică în dezvoltarea lor biologică. Au două forme morfologice distincte care le permit să supraviețuiască: o formă infecțioasă, extracelulară, inactivă metabolic, numită corp elementar (BE), și o formă replicativă intracelulară, activă metabolic, dar neinfecțioasă, numită corp reticulat (RB). Au în comun un antigen lipopolisacaridic (LPS) specific genului. *Chlamydiile* sunt considerate paraziți energetici deoarece utilizează adenozin trifosfat și nutrienți din celula gazdă pentru a-și satisface cerințele metabolice. Inițial, *chlamydiile* au fost clasificate taxonomic, pe baza proprietăților lor fenotipice și biochimice , în ordinul *Chlamydiales,* familia *Chlamydiaceae* și cu un singur gen, *Chlamydiae,* care conține patru specii: *C. trachomatis, C. psittaci, C. pecorum* și C. *pneumoniae* . Toate, cu excepția *C. pecorum,* au fost asociate cu boli umane. Ulterior, prin inginerie genetică, a fost recomandată o nouă clasificare cu patru familii noi : *Chlamydiaceae,* cu două genuri: *Chlamydia,* cu trei specii: *C. muridarum, C. suis, C. trachomatis* și genul *Chlamydophila,* cu cinci specii: *C. abortus, C. caviae, C. felis, C. pecorum, C. psittaci* și *C. pneumoniae* . În plus, au fost adăugate trei familii noi, numite: *Simkaniaceae, Parachlamydiaceae* și *Waddliaceae.*

6. PATOGENEZĂ

infecției *cu C. pneumoniae* ; se știe că aceasta începe în tractul respirator.

Chlamydia se găsește în principal în tractul respirator superior, mucoasa nazală, sinusurile paranazale și orofaringe, persistând la mulți indivizi ca parazit oportunist asimptomatic pe tot parcursul vieții. Cu toate acestea, în unele cazuri, microorganismul este transportat în locuri îndepărtate prin intermediul macrofagelor infectate prin fluxul sanguin și sistemul limfatic, rezultând o diseminare sistemică. Dovezile sugerează replicarea sa în artere, membrana sinovială a articulațiilor, plămâni, splină și peritoneu. Mecanismele de apărare ale gazdei nu sunt capabile să eradicheze Chlamydia *sau* să ofere protecție împotriva reinfecției. Proteina membranei externe a *Chlamydia,* cunoscută sub numele de Hsp60, este implicată în patogeneza astmului și a aterosclerozei. Este capabilă să genereze un răspuns imun încrucișat cu proteinele Hsp60 umane, producând autoimunitate și este posibil ca patogeneza bolilor cronice să se datoreze formelor persistente ale microorganismului în țesuturile umane.

7. FIZIOPATOLOGIE

Fiziopatologia acestei bacterii este legată de inflamația cronică din țesuturile respiratorii, cauzată de eliberarea de citokine proinflamatorii și factor de necroză tumorală de către monocite și macrofage. Infecția începe cu corpii elementari (BE), atacând membrana celulară a unei gazde susceptibile și intrând în celulă prin fagocitoză sau endocitoză mediată de receptori. În citoplasma celulară, *Chlamydia rămâne* în interiorul vacuolelor endosomale sau al corpilor de incluziune, prevenind fuziunea și distrugerea lizozomală.

În primele ore, corpul elementar dezvoltă o activitate metabolică, formând corpi reticulați (RB), care sunt forma neinfecțioasă. Se replică prin fisiune binară, iar ulterior, corpul reticulat începe să se transforme în corpi elementari. În final, prin exostoză sau liză celulară, aceștia sunt eliberați în citoplasmă pentru a iniția un nou ciclu în alte celule gazdă. Acest ciclu durează două până la trei zile; ocazional, acest ciclu poate fi întrerupt de deficiențe nutritive, deficit de interferon-gama, doze suboptimale de antibiotice și activitate metabolică redusă, rezultând modificări morfologice ale corpului reticulat și prezența unor forme chlamidiene atipice. Aceste forme aberante pot rămâne latente în celula gazdă pentru perioade lungi de timp (Fig. 42-1).

8. DIAGNOSTIC

8.1 Clinic

Chlamydia pneumoniae a fost izolată predominant la copii cu vârste cuprinse între cinci și 14 ani cu sindrom de pneumonie febrilă ușoară.[2,15-17]

Constatările clinice sugerează pneumonia atipică; virusurile respiratorii și *Mycoplasma pneumoniae* produc simptome de tuse foarte similare. Cu toate acestea, există o diferență semnificativă statistic în cazul infecției cu *C. pneumoniae, prin faptul că este mai rar însoțită de febră. Nu există un set unic de semne și simptome specifice* infecției *cu C. pneumoniae* . Bronhospasmul este de obicei frecvent.

infecții acute *cu C. pneumoniae* poate varia de la asimptomatică la cea care pune viața în pericol. Pneumonia și bronșita sunt frecvent recunoscute . Cu toate acestea, pneumonita poate apărea la copiii asimptomatici cu dovezi de infecție cu această bacterie.

Bronșita și pneumonia cauzate de *Chlamydia pneumoniae* sunt în general boli subacute sau cronice cu debut lent al simptomelor și tuse persistentă care durează câteva zile sau săptămâni, fără tratament specific . Faringita primară, cu sau fără febră, și sinuzita, cu sau fără otită, pot apărea ca infecții separate, dar sunt asociate cu infecția *cu C. pneumoniae* . Evaluarea-

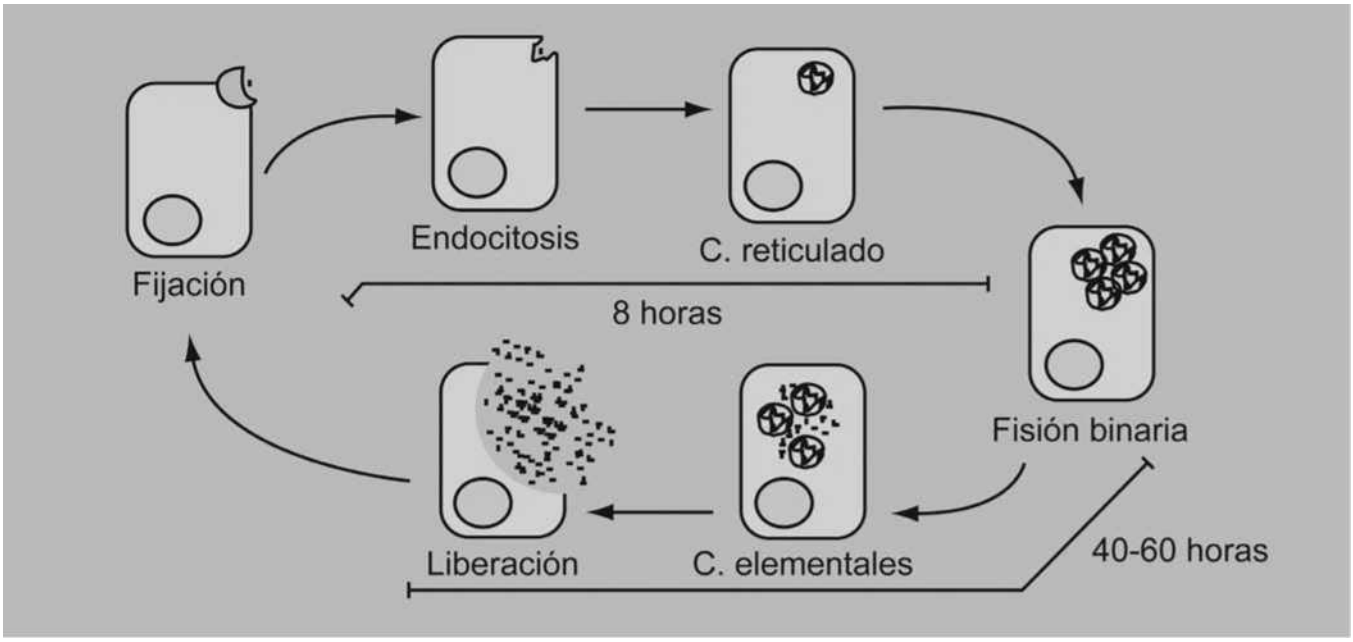


Fig. 42-1. Ciclo de desarrollo de *Chlamydia.*

Fig. 42-2. Radiografie toracică PA cu *infecție cu Chlamydia.*

Fig. 42-3. Tomografie axială computerizată. *Pneumonie cu Chlamydia pneumoniae*. Infiltrate predominant interstițiale cu zone de consolidare bilaterale, în pete.

Pacientul cu simptome relativ ușoare prezintă adesea crepitături fine. Numărul de leucocite nu este de obicei crescut.

8.2 Radiografie

Constatările radiografice arată dovezi ale unei boli în general ușoare. Dacă la radiografia toracică este prezentă pneumonită, - este frecventă o leziune subsegmentară simplă, fără consolidare, caracteristică descrierii obișnuite a pneumoniei atipice (Fig. 42-2 și 42-3).

8.3 Laborator

Găsirea unui test de diagnostic comercial fiabil este dificilă. Deși cultivarea microorganismului este standardul de aur pentru diagnosticarea *infecției cu Chlamydia pneumoniae,* izolarea și creșterea sunt foarte dificile. Izolarea se realizează cel mai bine prin cultura celulară; cele mai sensibile linii celulare sunt HL și Hep2.^[13,14] Sensibilitatea culturii celulare pentru infecția respiratorie acută este de aproximativ 60%, comparativ cu serologia, și are o specificitate de 100%. Izolarea microorganismului în stadiile cronice ale bolii este mult mai dificilă din cauza implicării *Chlamydia* în țesuturile profunde, cum ar fi macrofagele pulmonare interstițiale, macrofagele peretelui arterial și celulele musculare netede, care sunt dificil de accesat folosind metodele de rutină de colectare a probelor. ^[1,14]

Serologia este cea mai comună metodă de diagnosticare a infecțiilor *cu Chlamydia pneumoniae . Cel mai sensibil și specific test serologic pentru infecția acută este* **testul cu anticorpi microimunofluorescenți** . O creștere de patru ori a titrului de anticorpi IgG sau IgA, cu un titru IgG specific > 1:512 și un titru IgM specific > 1:16, indică o infecție curentă.

În infecția primară, creșterea titrului de anticorpi IgM poate fi întârziată cu până la trei săptămâni după debutul bolii; în timp ce anticorpii IgG și IgA pot să nu apară decât la șase până la opt săptămâni după debutul bolii.

Utilizarea timpurie a antimicrobienelor poate bloca răspunsul anticorpilor.^[15] În reinfecție, anticorpii IgM apar doar la titruri scăzute, în timp ce titrurile de anticorpi IgG și IgA cresc rapid, rămân timp de una până la două săptămâni și pot atinge niveluri foarte ridicate. Titrurile IgM încep să scadă în decurs de două luni și dispar în următoarele patru până la șase luni. Anticorpii IgA au, de asemenea, un timp de înjumătățire scurt, dar anticorpii IgG pot rămâne detectabili mai mult de trei ani.

Serologia nu este un indicator fiabil al infecției cronice. Cu toate acestea, o creștere persistentă a anticorpilor, în special a IgA, este considerată un marker probabil al cronicității.

Metoda **de microimunofluorescență (MIF)** este cel mai sensibil și specific test atunci când este efectuat și interpretat corect în cazurile de infecție acută *cu C. pneumoniae* . Testul măsoară anticorpii împotriva *C. pneumoniae* utilizând corpii elementari (BE) ca antigen. Poate detecta diferite clase de anticorpi, inclusiv IgA, IgG și IgM, precum și formele anterioare și acute, precum și infecția primară sau reinfecția. Anticorpii pot fi măsurați în ser, complexe imune (CI) circulante după precipitare și probe de spută.

Testul **imunoenzimatic (EIA)** este, de asemenea, capabil să diferențieze între diferitele clase de anticorpi . Cu toate acestea, are probleme de sensibilitate și specificitate.

Testul **de fixare a complementului (FC)** detectează - anticorpi împotriva lipopolisaharidelor de chlamydia (LPS). Cu toate acestea, nu poate diferenția între diferitele serotipuri. Sensibilitatea în infecția primară este de aproximativ 60%. Cu toate acestea, pentru reinfecție, sensibilitatea este de doar 10%.

Detectarea antigenului utilizând un test **cu anticorpi fluorescenți direcți (DFA) cu un anticorp monoclonal specific împotriva** *C. pneumoniae* este capabilă să detecteze corpii elementari. Sensibilitatea DFA este de 20 până la 60% în comparație cu cultura sau serologia. Detectarea antigenului nu necesită prezența organismelor viabile. Testele moleculare pentru diagnosticarea infecției *cu Chlamydia* au crescut în utilizare de la 5% la 66% între 1996 și 2003, conform datelor de la Departamentul de Servicii de Sănătate din California privind controlul bolilor cu transmitere sexuală.

Testul PCR este un instrument de diagnostic important și convenabil pentru amplificarea și detectarea cantităților mici de acizi nucleici. Au fost descrise diferite ținte (ADNr 16S, MOMP, pmp4), primeri și protocoale pentru detectarea ADN-ului *C. pneumoniae* . PCR are o sensibilitate de detecție de 10 până la 100 EB. Testul Nested PCR cu dublă amplificare a demonstrat o sensibilitate și specificitate ridicate.

RCP poate fi efectuată folosind probe de aspirat nazofaringian, lavaj bronhoalveolar sau expectorație, sânge și țesut din biopsie sau necropsie.

Se așteaptă ca PCR să fie un test mai sensibil decât cultura, deoarece detectează ADN-ul *C. pneumoniae* din RB neinfecțios și EB neviabil; sensibilitatea sa este estimată a fi cu cel puțin 25% mai mare decât cea a culturii. Există un test PCR cu transcriptază inversă ARNm care s-ar putea dovedi util în conjuncție cu cultura celulară. Testul nu face distincție între diferitele tipuri de anticorpi împotriva *C. pneumoniae, C. trachomatis* sau *C. psittaci.*

9. PATOLOGIE

Microscopic, plămânul prezintă zone focale de consistență crescută și hiperemie; pleura este de obicei normală, iar bronhiile și bronhiolele prezintă exudat mucopurulent. Histologic, se observă edem și infiltrare de celule mononucleare și lichid în spațiile interalveolare, cu leucocite mononucleare dispersate; corpii elementari intracitoplasmatici pot fi vizualizați în celulele alveolare prin colorare Giemsa (Fig. 42-4).

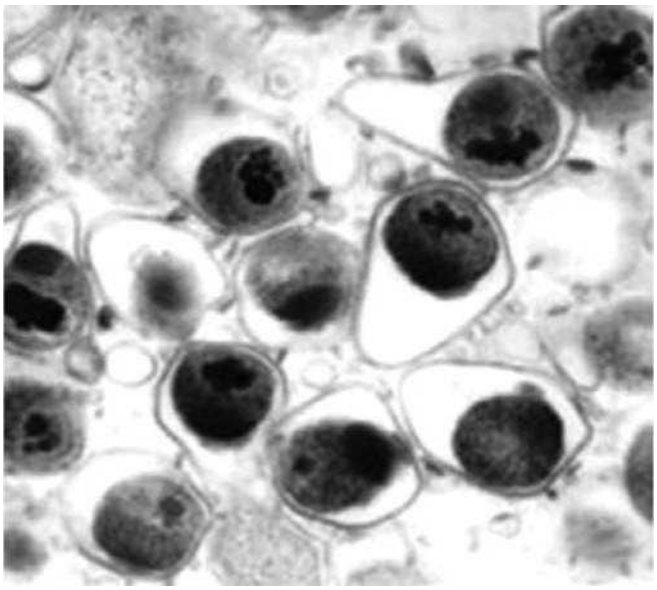


Fig. 42-4. Morfologia corpurilor elementare.

10. DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

Pneumonia *cu Chlamydia pneumoniae* produce un model interstițial, motiv pentru care este cunoscută și sub denumirea de pneumonie interstițială infecțioasă. Trebuie diferențiată de pneumonia cauzată de alte microorganisme care provoacă pneumonie atipică; acestea includ infecțiile cu anumiți paraziți și virusuri care produc inflamație interstițială primară. Simptomele pot fi acute, cu eliberare de histamină, bronhospasm și edem pulmonar, sau pot fi subacute, cu acumulare de celule inflamatorii, macrofage și formare de granuloame. Ulterior, are loc proliferarea fibroblastelor, frecvent însoțită de fibroză.

Multe virusuri pot provoca pneumonie la sugari și copii ; virusul sincițial respirator (VSR), virusul parainfluenza, adenovirusul, rinovirusul, virusul gripal și virusurile rubeolei și varicelei sunt deosebit de remarcabile. După câteva zile de simptome sau erupții cutanate la nivelul tractului respirator superior, urmează simptomele tractului respirator inferior, cu apariția bruscă a tahipneei, tusei paroxistice neproductive, durerii substernale, febrei subgrade și stări de rău. Auscultația pulmonară relevă... Monar se poate prezenta cu diminuarea zgomotelor respiratorii și crepitături. Cu toate acestea, adesea pot să nu existe semne fizice de boală pulmonară. Radiografia toracică arată infiltrate parenchimatoase și perihilare marcate.

10.1 Chlamydia trachomatis *(pneumonită chlamidiană)*

Acest microorganism provoacă trahom, conjunctivită incluzivă , uretrita și pneumonie. Infecția pulmonară se dezvoltă de obicei în primele săptămâni de viață. Este adesea precedată de secreții nazale sau oculare. Perioada de incubație este de două până la trei luni.

Semnele de pneumonie încep cu o tuse neproductivă și tahipnee, de obicei între vârsta de trei și 19 săptămâni. Febra este absentă. Sunt frecvent prezente eozinofilia, valori crescute ale IgM și pneumonia interstițială difuză.

10.2 Chlamydia psittaci *(psitacoză, ornitoză)*

Agentul cauzal al acestui tip de pneumonie a fost considerat anterior un virus mare; acum este clasificat în grupul chlamidian.

Chlamydia psittaci. Semnele și simptomele infecției pulmonare cauzate de acest agent sunt imposibil de distins de infecția virală. Deși durerile în piept, hemoptizia și cefaleea pot fi mai frecvente, un factor important care poate sugera diagnosticul este un istoric de contact cu păsări.

10.3 Coxiella burnetii

Este un agent rickettsial care provoacă pneumonită acută, cunoscută și sub numele de febră Q. Se caracterizează prin infiltrarea spațiilor peribronșice și perivasculare cu plasmocite și limfocite. Este o boală endemică la ovine, transmisă frecvent celor care îngrijesc oile.

Mycoplasma pneumoniae și speciile înrudite *(M. hominis, M. genitalium* și *Ureaplasma urealyticum)* provoacă pneumonită interstițială acută. Este cea mai frecventă cauză de infecție a tractului respirator inferior la copiii cu vârsta peste cinci ani.

10.4 Pneumocystis carinii

Acest tip de pneumonie se prezintă ca o infecție asimptomatică la mulți copii mici. Infecția apare de obicei la copiii imunocompromiși cu imunodeficiență primară și dobândită și la pacienții care primesc medicamente imunosupresoare pentru afecțiuni maligne limforeticulare sau transplanturi de organe. Pneumonia cu Pneumocystis *carinii* este cea mai frecventă cauză de infecție pulmonară la pacienții infectați cu virusul imunodeficienței umane (HIV), inclusiv nou-născuți și copii mici cu transmitere perinatală. Primele semne de infecție sunt o febră ușoară, urmată de o tuse neproductivă în absența simptomelor tractului respirator superior. La copiii mai mari, pot fi prezente dureri toracice anterioare sau substernale; debutul la acești copii poate fi mai rapid. După una până la patru săptămâni, copilul dezvoltă tahipnee și cianoză, apărând în stare acut de boală.

Constatările pulmonare sunt puține, dar pot fi prezente zone cu crepitații fine, în special după tuse. Radiografia toracică în stadiile incipiente ale bolii arată un infiltrat interstițial perihilar bilateral, care progresează spre umbre liniare difuze care radiază periferic, iar în cazurile avansate ale bolii, se dezvoltă pete bilaterale de consolidare difuză.

10.5 Pneumonită filarială *(eozinofilie tropicală)*

Este o cauză frecventă de pneumonită în India și Alabama, regiuni din America Centrală și Asia de Sud-Est. Infecția apare cel mai frecvent la copiii sub 10 ani.

Boala se caracterizează prin edem pulmonar interstițial difuz cu infiltrare interalveolară de eozinofile. Debutul este insidios, cu subfebrilitate, tuse seacă și dispnee. Auscultația se caracterizează prin crepitații fine la baza plămânilor. Radiografia toracică arată o scădere a translucenței în regiunea hilară. Numărul de eozinofile este întotdeauna crescut, cu valori egale sau mai mari de 2.500 celule/ml.

10.6 Pneumonia Legionella *(Boala legionarilor)*

La sugari și copii, nu există o caracteristică clinică specifică asociată cu *L. pneumophila.* Boala pulmonară este mai puțin severă la copii decât la adulți; infecția începe de obicei cu febră, urmată de tuse și detresă respiratorie. Simptomele gastrointestinale, cum ar fi diareea, sunt frecvente, și pot apărea semne neurologice, inclusiv ataxie.

Severitatea crește la pacienții imunocompromiși.

11. COMPLICAȚII

infecția *cu C. pneumoniae* .

Eritemul nodos și miocardita sunt complicații recunoscute ale pneumoniei cauzate de *C. psittaci* și *C. pneumoniae* . Endocardita a fost, de asemenea, asociată, deși rar, cu toate cele trei specii *de Chlamydia* . *În cazuri individuale, au fost* observate complicații grave, cum ar fi sindromul Guillain-Barré și meningoradiculita .

S-a raportat că la copiii cu boli cronice , inclusiv anemia falciformă, fibroza chistică , astmul și infecția cu virusul imunodeficienței umane (HIV), există adesea infecții *cu C. - pneumoniae* , dar nu se știe dacă incidența și severitatea sunt mai mari decât la copiii normali sau imunocompetenți. Este clar că infecțiile pulmonare pot iniția sau exacerba simptomele astmului și că *C. pneumoniae* este adăugat pe lista microorganismelor cu această capacitate. Dovezile serologice cu titruri ridicate de anticorpi pentru *Chlamydia pneumoniae* par a fi legate de markerii severității astmului, așa cum au raportat Black și colab. În studiul lor, acești autori au demonstrat o relație inversă între anticorpii IgG și IgA și volumul expirator forțat într-o secundă ($FEV1_{)}$ la 212 pacienți cu vârste cuprinse între 18 și 60 de ani. Aceștia au descoperit o valoare predictivă ridicată ($p = 0,04$) la subiecții cu niveluri ridicate de anticorpi. Mai multe studii, inclusiv cele efectuate pe copii, au demonstrat o asociere între debutul astmului și *infecția cu Chlamydia.*

S-a observat o asociere între anticorpii pentru *C. - pneumoniae* și boala coronariană și s-a stabilit prezența microorganismelor în plăcile aterosclerotice ale arterelor coronare și aortei.

12. SPITALIZARE

Infecția *cu Chlamydia pneumoniae ,* atât la copii, cât și la adulți, este adesea ușoară și necomplicată și, de obicei, nu necesită spitalizare. Cazurile de boală cu mai multe leziuni pulmonare și afectare bilaterală, pleurita și revărsatul pleural sunt considerate complicații severe și necesită spitalizare; la fel ca și pacienții cu o boală cronică exacerbată preexistentă sau coinfecție bacteriană, în special infecție pneumococică, atunci când evoluția bolii este prelungită, cu tuse persistentă și lipsă de răspuns la tratamentul antibiotic.

13. TRATAMENT

Testele *in vitro* demonstrează că *C. pneumoniae* este mai sensibilă la tetraciclină, eritromicină și alte macrolide. Nu este sensibilă la sulfonamide. Tratamentul cu eritromicină la copii (40 mg/kg/zi) este eficient. Macrolidele mai noi, cum ar fi azitromicina și claritromicina, sunt foarte eficiente. Azitromicina pare a fi mai bactericidă împotriva *C. pneumoniae* în culturile celulare. Are avantajul unui timp de înjumătățire intracelular prelungit, permițând tratamentul cu o doză orală la fiecare 24 de ore.

Mai mulți cercetători au demonstrat utilizarea benefică a azitromicinei în boala aterosclerotică. Într-un studiu experimental randomizat efectuat pe iepuri, Joseph B. Muhlestein și colab. au inoculat *C. pneumoniae (n* = 20) sau soluție salină (*n* = 10) intranazal timp de trei săptămâni. Ulterior, atât grupul infectat, cât și grupul de control au fost tratați aleatoriu cu sau fără azitromicină timp de șapte săptămâni. La trei luni după inocularea finală, animalele au fost sacrificate pentru evaluarea oarbă a aortei toracice prin măsurarea grosimii maxime intima-media, procentul circumferinței luminale și indicele ariei plăcii aterosclerotice. Rezultatele lor au demonstrat prevenirea aterosclerozei prin utilizarea azitromicinei. Nu au găsit nicio diferență în ceea ce privește afectarea vasculară între iepurii infectați tratați cu azitromicină și grupul de control, dar a existat o diferență semnificativă statistic între grupul infectat și tratat și grupul infectat și netratat.

14. DEZVOLTAREA VACCINURILOR

Până în prezent, obținerea unui vaccin a fost dificilă, iar opiniile actuale sunt de acord că pot fi necesare combinații ale multi-antigenului pentru a induce răspunsuri protectoare optime. Pentru a identifica noi candidați potențiali pentru vaccinuri, au fost evaluate genomurile tulpinilor de *Chlamydia pneumoniae și* au fost descrise recent 53 de proteine recombinante care induc legarea anticorpilor la celulele purificate *de Chlamydia* . Acum se raportează că șase proteine din acest grup pot induce, de asemenea, neutralizarea anticorpilor *in vitro* .

Specificitatea anticorpului pentru antigenele corespunzătoare a fost evaluată prin analiza imunoblot a hărților

2DE ale proteinelor *Chlamydia* . Cu toate acestea, patru dintre cei șase antigeni neutralizanți *in vitro* (Pmp2, Pmp10, OmpH-like și enolaza) au fost capabili să inhibe diseminarea tulpinilor de *Chlamydia* într-un model de hamster. Rezultatele au arătat că aceste proteine *Chlamydia* sunt imunoaccesibile la EB infecțioasă; prin urmare, se recomandă cercetări suplimentare pentru a determina potențialul lor ca și componentă a vaccinului.

Abilități psihomotorii. Cu întârziere de dezvoltare, nu merge.

Examen fizic. Greutate: 12.700 g. Înălțime: 89 cm. Temperatură: 39 ° C. FC: 180 respirații pe minut. FR: 60 respirații pe minut. TA: 100/60 mmHg.

Pacient hipoactiv, hiporeactiv, palid și cianotic, cu dilatare nazală, retracții intercostale, limfadenopatie cervicală nedolorică, secreție postnazală faringiană, hipoventilație bazală bilaterală cu wheezing și crepitații alveolare difuze, zonă cardiacă cu suflu sistolic de gradul IV/VI care iradiază în toate zonele. Abdomen moale, depresibil, marginea ficatului la 2 cm sub marginea costală, reumplere capilară de 2 secunde la nivelul extremităților; clinodactie.

Studii de laborator și imagistice. Hemoleucogramă completă cu 17.300 leucocite, predominant neutrofile (92%); - hemoglobină 10 și trombocite 144.000. Puncția lombară se efectuează cu LCR normal, antigene capsulare LCR negative.

Radiografie toracică. Cardiomegalie de gradul III, în formă de cort, infiltrate alveolare apicale și bazale și dovezi de hipertensiune venocapilară.

Evoluție. După patru zile de tratament antimicrobian cu ceftriaxonă, pacienta a rămas într-o stare generală precară și a fost evaluată cardiolog, care a detectat un revărsat pericardic posterior. A fost supusă unei intervenții chirurgicale de tip „fereastra pericardică", care a evidențiat o îngroșare pericardică și au fost drenați 150 cmc de lichid sanguin vechi. Citologia sângelui a arătat o creștere a leucocitelor la 22.000, cu predominanță a neutrofilelor; reactanții de fază acută au arătat o creștere a valorilor CPR. 3.1 și VSG de 43 mm, undă QS, electroliți și PFH normali , celule LE negative, colorație Ziehl-Neelsen negativă și cultură pentru micobacterii și piogeni din lichidul pericardic, test intradermic negativ cu PPD anergic, coccidioidină și histoplasmină.

Pacientul rămâne simptomatic, febril, cu detresă respiratorie crescândă; radiografia toracică arată o cardiomegalie scăzută, persistența infiltratelor alveolare apicale și bazale și o zonă de consolidare în lobul superior stâng; se adaugă piperacilină/tazobactam la tratament, iar administrarea de cefalosporină este întreruptă.

S-a solicitat serologie pentru *Mycoplasma ,* cu anticorpi IgG și IgM negativi; s-a solicitat și serologie pentru *Chlamydia pneumoniae;* s-au raportat titruri IgG de 1:1024 și IgM 1:16, prin urmare s-a adăugat claritromicină intravenoasă. După 72 de ore, pacientul a început să prezinte ameliorare clinică și de laborator, cu o nouă determinare serică pentru *Chlamydia* care a arătat IgG 1:512 și IgM 1:16, și un al treilea test, definitiv, după trei săptămâni, cu titruri IgG nedetectabile și IgM 1:10. Clinic, pacientul a prezentat ameliorare și a fost externat pentru urmărirea cardiopatiei congenitale.

LITERATURĂ

Ahrens K, Bradbury KJ, Bauer HM, Samuel MC, Gould G *și alții.* Tendințe în utilizarea tehnologiilor de diagnosticare a bolilor cu transmitere sexuală în California , 1996-2003. *Sex Transm Dis,* 2007;34(3):1-6. [21]

Academia Americană de Pediatrie. Infecții cu chlamidie. En: Pickering LK, ed. Cartea Roșie: Raportul din 2003 al Comitetului pentru Boli Infecțioase. Ediția a 26-a. Elk Grove Village, IL: *Academia Americană de Pediatrie,* 2003; 235-237 .[8]

Black PN, Scicchitano R, Jenkins CR, Blasi F, Allegra L. Dovezile serologice ale infecției cu *Chlamydia pneumoniae* sunt legate de severitatea astmului. *Eur Respir J,* 2000;15:254-59. [24]

Blasi F, Cosentini R, Tarsia P. Chlamydia pneumoniae respiratory infecties . *Curr Opin Infect Dis,* 2000;13:161-164. [18]

Castillo H, Cea B, Navarrete C, *et al.* Pneumonii atipice severe și diagnostic diferențial cu sindromul cardiopulmonar cu hantavirus. Experiență clinică în trei cazuri confirmate. *Rev Chil Enferm Respir,* aprilie 2003, vol. 19, nr. 2, pp. 101-108. ISSN 0717-7348. [20]

Centrul pentru Controlul și Prevenirea Bolilor, Atlanta. *Chlamydia pneumoniae* . Disponibil la http://www.cdc.gov/ncidod/dbmd/diseaseinfo/chlamydiapneumonia_t.htm (accesat la 21 martie 2007). [5]

Esposito S, Bosis S, Faelli N, Begliatti E, Droghetti R *și alții* . Rolul bacteriilor atipice și al terapiei cu azitromicină la copiii cu infecții recurente ale tractului respirator. *Pediatr Infect Dis J,* 2005;24(5):438-44. [26]

Falck G, Gnarpe J, Gnarpe H. Prevalența *Chlamydia pneumoniae* la copiii sănătoși și la copiii cu infecții ale tractului respirator. *Pediatr Infect Dis J,* 1997;16:549-54. [7]

Finco O, Bonci A, Agnusdei M, Scarselli M, Petracca R, *et al.* Identificarea unor noi potențiali candidați la vaccinuri împotriva *Chlamydia pneumoniae* prin screening-uri multiple. *Vaccine* , 2005;19(23):1178-88. [30]

Grayston JT. Infecții *cu Chlamydia pneumoniae* (TWAR) la copii. *Pediatr Infect Dis J,* 1994;13(8):675-684. [1]

Haidl S, Ivarsson S, Bjerre I, Persson K. Sindromul Guillan-Barré după infecția *cu Chla mydia pneumoniae* . *N Engl J Med,* 1992;326:576-77. [22]

Hammerschlang MR. Progrese în gestionarea infecțiilor *cu Chlamydia*

8 CAZ CLINIC

Fișă clinică. Nume: ESG. Vârstă: un an și nouă luni. Sex : feminin. Locul de reședință: Tequila, Jalisco. Motivul consultării: febră și detresă respiratorie de trei zile.

Boală actuală. Debut: cu o săptămână înainte, cu slăbiciune și hipoactivitate; tuse umedă adăugată, fără cianoză sau emetică; a primit mucolitic și antitusive și cu trei zile înainte a început cu semne de detresă respiratorie; tratat cu TMP/SMX fără ameliorare și trimis la Spitalul Civil Fray Antonio Alcalde din Guadalajara.

Istoric familial. Mama, 36 de ani, fără abuz de substanțe și sănătoasă; tata, 38 de ani, cu antecedente de alcoolism și fumat, sănătos.

Istoric medical. Pacient cu tetralogie Fallot, formă roz, fără tratament cardiologic, cinci internări anterioare pentru infecții ale tractului respirator inferior, test Coombs negativ.

Istoric ginecologic și obstetrical. Produs al celei de-a cincea sarcini, la termen, corespunzătoare vârstei gestaționale, cu cianoză la naștere; a rămas sub observație timp de 48 de ore.

Context imunologic. Doar vaccinul MMR (rujeolă, oreion, rubeolă).

Istoric alimentar. Alăptată timp de un an, apoi cu lapte integral, a început alăptarea la trei luni, în prezent integrată în dieta familiei.

pneumoniae . Expert *Rev Anti-infect Ther,* 2003;1(3):493. [14]

Hammerschlag MR. Infecția *cu Chlamydia* . En: Feigin RD. Manual de boli infecțioase pediatrice. Ediția a 5- [a] . Philadelphia, PA: WB Saunders 2004;2482-96. [2]

Jackson LA. *Chlamydophila (Chlamydia) pneumoniae* . En: Mandell D, Bennett's Principii și practică în bolile infecțioase. Ediția a 6 [-a] . Philadelphia : Elsevier, 2005;2258-2268. [2 9]

Jantos C, Wienpahl B, Schiefer H, Wagner F, Hegemann J. Infecția cu *Chlamydia pneumoniae* la sugari și copii cu boli acute ale tractului respirator inferior. *Pediatr Infect Dis J,* 1995;14(2):117-22. [16]

Kopriva F, Szotkowska J, Zapalka M. Astm bronșic și anticorpi anti -*Chlamydia pneumoniae* la copiii cu vârsta cuprinsă între 4 și 8 ani din districtul Olomouc . *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Republica Cehă* , 2005;149(2):289-91. [11]

Kosma H, Korpi M, Laurila A, Jokinen C, Kleemola M *și alții. Chlamydia pneumoniae este* o cauză importantă a pneumoniei dobândite în comunitate la copiii de vârstă școlară: rezultate serologice ale unui studiu prospectiv, bazat pe populație. *Scand J Infect Dis,* 2003;35(4):294. [12]

Likitnukul S, Nunthapisud P, Prappal N. Neumonía adquirida en la comu nidad por *C. pneumoniae. Pediatr Infect Dis J,* 2003;22(8):749-50. [6]

Martínez MA, Kogan R, Rojas P, Rubilar L, Vidal R, *et al.* Diagnosticul *Chla mydia pneumoniae* în pneumonia dobândită de comunitate la copiii din Chile. *Revista Chilena de Infectología,* 2000;22(5):251. [10]

Michel D, Antoinne JC, Pozzeto B, Gaudin OG. Meningoradiculită lombosacrală asociată cu infecția *cu Chlamydia pneumoniae* . *J Neurol Neuro surg Psychiatr,* 1992;55:511. [23]

Miyashita N, Fukano H, Yoshida K, Niki Y, Matsushima T. Infecția *cu Chlamydia pneumoniae la* pacienții adulți cu tuse persistentă. *J Med Micro biol,* 2003;52:265-69. [19]

Muhlestein JB, Anderson J, Hammond E, Zhao L, Trehan S, Schwobe E. Infecția cu *Chlamydia pneumoniae* accelerează dezvoltarea aterosclerozei, iar tratamentul cu azitromicină o previne într-un model de iepure. [28]

Pandey A, Chaudhry R, Kapoor L, Kabra SK. Infecție acută a tractului respirator inferior cauzată de speciile *de Chlamydia* la copiii sub cinci ani. *Indian J Chest Dis Allied Sci,* 2005;47:97-101. [17]

Peeling RW, Brunham RC. *Chlamydiae* ca agenți patogeni: Specii noi și probleme noi. *Em Infect Dis,* 1996;2(4):306-19. [4]

Pether JVS, Wang SP, Grayston JT. *Chlamydia pneumoniae,* tulpina TWAR, ca și cauză a unui focar într-o școală de băieți, numită anterior psitacosis . *Epidemiol Infect,* 1989;103:395-4003. [3]

Roblin PM, Montalban G, Hammerschlag MR. Sensibilitățile la claritromicină și eritromicină ale izolatelor de *Chlamydia pneumoniae* de la copii cu pneumonie. *Antimicrob Agents Chemother,* 1994;38(7):1588-89. [27]

Sanchez GJ, Maragrega JL, Rivera CAE, Gil CF *și alții.* Seropozitivitatea la *Chla mydia pneumoniae și* asocierea acesteia cu bolile cardiovasculare. *RevMex Pathol Clin,* 2000;47(1):4-12. [8]

Savykosky T. *Chlamydia pneumoniae.* Germania, Departamentul de Microbiologie Medicală , Universitatea din Oulu, Institutul Național de Sănătate Publică, Departamentul de Microbiologie Oulu 2003. Disponibil la http:/herkules.oulu.fi/isbn9514269853/. [13]

Schmidt SM, Muller CE, Mahner B, Wierbitzky SK. Prevalența, rata de persistență și simptomele tractului respirator ale infecției *cu Chlamydia pneumoniae* la 1211 copii de grădiniță și vârstă școlară. *Pediatr Infect Dis J,* 2002;21:758-62. [9]

Tsai MH, Huang YCh, Chen ChJ, Lin PY, Chang LY *și alții. Chlamydia - pneumoniae* la copiii care necesită spitalizare: efectul infecției mixte asupra rezultatului clinic. *J Microbiol Immunol Infect,* 2005;38:1 17-22. [25]

CAPÍTULO 43

Neumonie prin micobacterias atípice

Dra. Lirio Solano González / Dra. Nancy Alonso Pérez

Conținut

- 1. Istorie
- 2. Definiţie
- 3. Sinonimie
- 4. Epidemiologie
- 5. Etiologie
- 6. Patogenie
  - 6.1 copil imunocompromis
  - 6.2 Fibroză chistică
  - 6.3 Copil imunocompromis pacient fără patologie respiratorie cronică
- 7. Fiziopatologie
- 8. Criterii clinice și radiologice
- 9. Diagnostic
- 10. Criterii microbiologic
- 11. Tratament
- 12. Caz clinic
- Literatură

1. ISTORIE

Micobacteriile, altele decât complexul *Mycobacterium - tuberculosis (M. tuberculosis, M. microti, M. boris* și *M. africanum)* și *M. leprae,* au fost descrise de Koch după - descoperirea *Mycobacterium tuberculosis;* importanța lor clinică nu a fost recunoscută decât în 1965, când au fost clasificate drept micobacterii atipice, în funcție de caracteristicile lor *in vitro* .

Odată cu apariția unui tratament eficient pentru tuberculoză în anii 1950, probele micobacteriene au fost cultivate sistematic ca *M. tuberculosis* și, prin urmare, s-a recunoscut faptul că unele cazuri aparente de tuberculoză au fost cauzate de micobacterii nontuberculoase. Boala secundară micobacteriilor nontuberculoase a fost estimată la 1 până la 2% din toate cazurile aparente de tuberculoză între 1950 și 1960. CDC *(Centrele pentru Controlul și Prevenirea Bolilor)* a raportat că o treime din izolatele micobacteriene din Statele Unite au fost micobacterii nontuberculoase între 1979 și 1980.

În Philadelphia, în cursul anului 1980, prevalența tuberculozei a scăzut, în timp ce prevalența micobacteriilor nontuberculoase a crescut. Raportul dintre *M. tuberculosis* și micobacteriile nontuberculoase a scăzut de la 3,2:1 între 1976 și 1981 la 1:1,6 între 1986 și 1991 într-o comunitate din Carolina de Sud.

Literatura de specialitate raportează 43 de cazuri de boală NTM intratoracică la copii anterior sănătoși între 1930 și 2003, inclusiv două rapoarte de caz. În literatura de specialitate din SUA, au apărut trei rapoarte de boală NTM intratoracică între 1930 și 1960. Cincisprezece cazuri au fost descrise între 1961 și 1990, o creștere de cinci ori. Douăzeci și cinci de cazuri au fost raportate între 1991 și 2003.

2. DEFINIŢIE

Micobacteriile netuberculoase sunt bacili aerobi, gram-pozitivi, acido-rezistenți, care diferă de bacilul tuberculos prin rata de creștere, cerințele nutriționale, capacitatea de a produce pigmenți, activitatea enzimatică, sensibilitatea la temperatură și rezistența la agenții antituberculoși.

Din punct de vedere istoric, acestea au fost clasificate de Runyon și Runyon în 1950, în funcție de trei caracteristici: rata de creștere , morfologia colonială și colorarea coloniilor; acum sunt grupate pur și simplu după rata de creștere.

Tipizarea are loc datorită unei varietăți de teste biochimice,

I Cuadro 43-1. Especies comunes de micobacterias atípicas

Fotocromógenas	*Escotocromógenas*	*Complejo* Mycobacterium avium	*Complejo* Mycobacterium fortuitum

* Especies que causan infección frecuentemente en el humano.

morfologice și fiziologice. În prezent, sunt recunoscute peste 100, deși doar unele sunt patogene pentru oameni (Tabelul 43-1).

Sunt răspândite în întreaga lume, sunt omniprezente în mediu și pot fi izolate din apă naturală și din surse de alimentare cu apă, sol, praf, lapte și diverse animale, în special păsări, și chiar din instrumente sau soluții utilizate în medicină sau în laboratoare. Pot face parte din flora saprofită a oamenilor sau pot acționa ca adevărați agenți patogeni.

3. SINONIMIE

Acestea au fost denumite sub diferite denumiri; și anume: micobacterii atipice, micobacterii altele decât complexul *M. tuberculosis* și micobacterii netuberculoase (NTM), aceasta fiind denumirea cea mai frecvent utilizată conform *Societății Americane de Torace.*

4. EPIDEMIOLOGIE

Deși nu sunt disponibile date privind incidența actuală a cazurilor de NTM, deoarece nu este o patologie care necesită raportare epidemiologică imediată, în Statele Unite se estimează la 1 până la 1,8 cazuri la 100.000 de locuitori.

M. kansasii este microorganismul cel mai frecvent izolat în Midwestul Statelor Unite. Cele mai frecvente manifestări clinice sunt pulmonare, limfatice sau ale țesuturilor moi; poate apărea și boală diseminată . În Spania, în ultimii ani s-a observat o creștere a infecțiilor micobacteriene nontuberculoase. Cele mai frecvente specii sunt *M. gordonae, M. xenopi* și *M. avium complex.⁹* Această creștere se poate datora unei mai bune înțelegeri a bolii, noilor tehnici de diagnostic microbiologic și unui declin al vaccinării cu Bacillus Calmette-Guérin (BCG). Între 20% și 50% dintre copiii cu un test cutanat pozitiv la tuberculină și fără factori de risc pentru tuberculoză sunt infectați cu micobacterii nontuberculoase. În cel mai recent studiu, publicat în 1998, Villate și colab. *au descoperit* că 15% dintre copiii din Biscay nevaccinați cu BCG aveau infecție *cu M. avium* .

5. ETIOLOGIE

Micobacteriile nontuberculoase produc o gamă largă de manifestări clinice la copii, de la limfadenită subacută până la infecții diseminate la pacienți imunocompromiși.

Complexul *Mycobacterium avium* (MAC) și *Mycobacterium scrofulaceum* sunt asociate cu limfadenita la copiii imunocompetenți. Acestea pot afecta toți ganglionii limfatici din lanțul cervical, dar ganglionii limfatici submandibulari par a fi cei mai frecvent afectați. Infecțiile diseminate sunt de obicei asociate cu aceste micobacterii la copiii cu infecție cu HIV.

Semnificația clinică a unui izolat poate fi stabilită doar prin luarea în considerare a tipului de probă obținută, a ratei de creștere, a numărului de izolate și a identificării microorganismului specific. *Mycobacterium chelonae* este o micobacterie cu creștere rapidă, cu o rată de creștere de aproximativ șapte zile. Rate de mortalitate de până la 66% au fost raportate în cazurile de infecție pulmonară sau diseminată. Este important să se documenteze prezența bolii deoarece contaminarea *cu Mycobacterium chelonae* este frecventă; pseudoepidemiile au fost observate în asociere cu bronhoscopia.

6. PATOGENIE

Calea de intrare a NTM în organism este necunoscută. În adenita cervicală observată la copii, se presupune că ingerarea de sol sau apă contaminată este sursa infecției , orofaringele fiind punctul de intrare. În bolile cutanate, infecția se dobândește prin contactul direct al pielii intacte sau lezate cu microorganismul. Este interesant de speculat că infecția pulmonară se dobândește prin inhalarea de microorganisme aerosolizate, în special prin picături de apă.

Micobacteriile nontuberculoase sunt microorganisme omniprezente în mediu; din punct de vedere istoric, acestea nu au cauzat boli invazive la pacienții imunocompetenți. Cu toate acestea, în ultimele două decenii, un număr tot mai mare de cazuri a documentat spectrul bolilor cauzate de aceste bacterii la persoane anterior sănătoase. De departe, cea mai frecventă manifestare a infecției cu NTM la copiii imunocompetenți este limfadenita, în timp ce bolile pulmonare au fost relativ rare.

Aproximativ 50% dintre pacienții cu infecție cu MAC au boli pulmonare preexistente, cum ar fi boli granulomatoase, boală pulmonară obstructivă cronică, cancer pulmonar sau bronșiectazie. Mulți pacienți cu infecție cu MAC au infecție cu HIV sau o altă cauză de deficit de imunitate mediată de celulele T. Un alt grup de pacienți este format din cei cu boli de inimă, deformări ale peretelui toracic și dismorfisme esofagiene.

Infecția pulmonară cu micobacterii nontuberculoase este foarte rară în populația pediatrică. Poate apărea în asociere cu boala diseminată la pacienții imunocompromiși, la copiii cu boli pulmonare cronice, în special fibroză chistică, și ocazional la persoanele imunocompetente fără boli preexistente.

6.1 copil imunocompromis

face parte dintr-o boală diseminată la pacienții sever imunocompromiși, în special la copiii infectați cu HIV cu număr de celule CD4 sub 50 celule/μL. Clinic, se prezintă cu dispnee, febră, tuse productivă și stare generală de rău; hemoptizia este rară. Cea mai frecventă manifestare este infiltratul interstițial unilateral, pneumonia segmentară și chiar revărsat pleural. Poate apărea coinfecție pulmonară cu alți agenți patogeni, cum ar fi *Pneumocystis jiroveci, M. tuberculosis* sau *Aspergillus fumigatus.* Tratamentul este cel pentru boala diseminată.

6.2 Fibroză chistică

Acest grup de pacienți este mai vulnerabil la infecțiile micobacteriene nontuberculoase din cauza obstrucției cronice a căilor respiratorii, asocierii frecvente cu diabetul și malnutriția sau tratamentului prelungit cu antibiotice sau corticosteroizi. Frecvența izolării micobacteriilor nontuberculoase în probele de spută de la copii cu fibroză chistică variază de la 3% la 6%.¹⁴ Cele mai frecvent izolate specii sunt * *M. chelonae**, **M. avium complex**, **M. xenopi** și **M. fortuitum**.

Deși izolarea micobacteriilor este mai frecventă la copiii mai mari care au primit mai multe cure de antibiotice, semnificația sa clinică este neclară. Micobacteriile non-tuberculoase sunt colonizatori frecvenți ai căilor respiratorii, nu există modele de infecție clinice și radiologice bine definite, iar agravarea funcției respiratorii la mulți pacienți se poate datora altor infecții bacteriene sau poate face parte din evoluția normală a bolii. Prin urmare, nu există nicio corelație între izolarea micobacteriilor din spută și exacerbările respiratorii. În plus, tratamentul cu micobacterii produce o ameliorare susținută doar la o mică parte dintre pacienți. *Societatea Americană de Toracică* recomandă obținerea a două frotiuri sau culturi pozitive din spută înainte de diagnosticarea infecției la acești pacienți.

La copiii cu fibroză chistică, se recomandă efectuarea repetată a frotiului de spută la microscop și culturi pentru micobacterii în probele de spută dacă există o boală pulmonară severă sau în timpul exacerbărilor afecțiunii.

6.3 Copil imunocompetent fără patologie respiratorii cronice

Infecția pulmonară cu micobacterii nontuberculoase la copiii imunocompetenți este rară, cu mai puțin de 50 de cazuri raportate în literatura medicală. Cea mai frecvent izolată micobacterie este **complexul Mycobacterium avium* *. În general, tabloul clinic și radiologic este similar cu cel al tuberculozei pulmonare. Copiii prezintă tuse, respirație șuierătoare și detresă respiratorie progresivă, cu infiltrate pulmonare în 65% și limfadenopatie hilară sau mediastinală în aproximativ 50%. Cu toate acestea, doar 60% au febră și alte simptome constituționale; nu există antecedente de contact cunoscut cu tuberculoză în familie, testul Mantoux este slab pozitiv (5 până la 10 mm) și nu există o ameliorare clară în urma tratamentului antituberculos. Izolarea micobacteriei în sucul gastric sau lavajul bronhoalveolar poate reprezenta colonizare și nu infecție, astfel încât diagnosticul definitiv necesită demonstrarea inflamației granulomatoase a țesutului pulmonar, împreună cu izolarea bacilului în materialul bioptic.

7. FIZIOPATOLOGIE

Imunitatea gazdei joacă un rol important, deoarece scăderea limfocitelor CD4 (mai puțin de 100 celule/pl la adulți și scade în funcție de vârsta copilului) este asociată cu o frecvență crescută a bolii diseminate *cu complex M. avium (MAC).*

Unele citokine, cum ar fi interleukina-1a (IL-1a) și IL-6, cresc creșterea extracelulară a micobacteriilor. IL-6 promovează, de asemenea, creșterea intracelulară a MAC, aparent prin reglarea negativă a receptorilor membranari pentru factorul de necroză tumorală alfa (TNF-α).

Alte citokine, cum ar fi TNF-γ și IL-2, funcționează diferit . IL-2 crește proliferarea limfocitelor, iar activitatea sa citotoxică crește producția de TNF-γ. Rolurile suplimentare ale citokinelor sunt încă studiate.

La pacienții imunocompromiși, tractul gastrointestinal este principala cale de infecție cu MAC, urmat de tractul respirator ca cale secundară de intrare. Limfocitele CD4+, dar nu și limfocitele CD8+, sunt necesare gazdei pentru protecția împotriva diseminării MAC din tractul gastrointestinal. Un răspuns imun anormal la colonizarea MAC poate permite invazia celulelor epiteliale gastrointestinale și diseminarea ulterioară a MAC.

Într-o serie de pacienți adulți infectați cu HIV, cu izolate pozitive din secrețiile respiratorii și scaun , 75% au dezvoltat micobacteriemie în decurs de un an (în medie șase luni) de la izolare. O cultură pozitivă anterioară a fost găsită la 25% până la 36% dintre pacienți.

Boala pulmonară poate apărea la adulții imunocompetenți. Boala MAC diseminată a fost observată la copiii cu deficit de receptor TNF-γ, o tulburare autosomal recesivă identificată recent.

Copiii afectați prezintă o susceptibilitate selectivă la micobacterii, atât la Bacillus Calmette-Guérin (BCG), cât și la non-TNF (NTF). Această afecțiune a relevat importanța TNF-κB în controlul bolilor micobacteriene la om. Reconstituirea indusă de terapia antiretroviralã cu doze mari de energie (HAART) a redus susceptibilitatea la boala MAC, oferind informații cheie despre rolul răspunsului imun și putând pune bazele utilizării imunoterapiei în boala MAC diseminată.

8. CRITERII CLINICE ȘI RADIOLOGICE

Copiii cu boală pulmonară cauzată de MNT au imagini radiografice similare cu cele întâlnite frecvent în *M. tuberculosis,* cu limfadenopatie mediastinală și parahilară.

În general, pacienții cu simptome sistemice prezintă mai multe anomalii radiografice, cu mai multe infiltrate și ganglioni limfatici mai mari. În multe cazuri, radiografia arată modificări ușoare, similare cu cele observate în tuberculoză. Cea mai frecventă manifestare este una sau mai multe zone de grupuri de noduli fibrinopurulenți în creștere lentă; cavitațiile pot apărea mai rar decât în tuberculoză; pereții acestor cavități sunt subțiri. În țesutul care înconjoară cavitățile se găsește mai puțin exudat inflamator. Fistule bronhopleurale pot fi observate în boala pleurală.

9. DIAGNOSTIC

Identificarea micobacteriilor permite excluderea tuberculozei și selectarea celui mai potrivit regim de tratament. Colorația clasică Ziehl-Neelsen sau Kinyoun și fluorescența cu auramină pe proba directă sau concentrată sunt foarte utile pentru observarea prezenței bacililor acido-rezistenți, deși nu sunt potrivite pentru identificarea micobacteriilor. Probele trebuie decontaminate și omogenizate , apoi inoculate pe medii solide (Lowenstein-Jensen, Coletsos, Middlebrook 7H10 sau 7H11) și medii lichide (sisteme

ESP, 12B sau 13A din sistemul BACTEC 460) pentru incubare la 37 °C timp de 45 până la 60 de zile. Creșterea poate fi observată în opt până la 14 zile în medii lichide și în trei până la patru - săptămâni în medii solide, deși probele cu inocul scăzut pot necesita mai mult timp.

10. CRITERII MICROBIOLOGICE

- Culturi pozitive în cel puțin două probe diferite de spută.
- Cultură pozitivă din cel puțin un lavaj bronhoalveolar obținut prin bronhoscopie.
- Găsirea unor constatări histopatologice pozitive pentru micobacterii (inflamație granulomatoasă) în biopsia pulmonară transbronșică sau deschisă.
- Când se suspectează izolarea MNT , trebuie consultat un expert, deoarece este rară și adesea rezultatul contaminării.
- Pacienții suspectați de boală pulmonară secundară netuberanței metacromatice (MNT) care nu îndeplinesc criteriile de diagnostic trebuie urmăriți până la excluderea sau confirmarea diagnosticului.
- Diagnosticarea bolii pulmonare secundare infecției cu NTM nu implică inițierea tratamentului, deoarece este o decizie bazată pe riscurile și beneficiile potențiale ale terapiei în fiecare caz.

11. TRATAMENT

Discuția privind tratamentul infecției micobacteriene non-tuberculoase (NTM) este complexă. Majoritatea tulpinilor de micobacterii care cauzează infecții la copii sunt rezistente la izoniazidă (INH), rifampicină și pancreaticozolol (PZA). Cu toate acestea, acești agenți sunt de obicei terapia de primă linie atunci când se suspectează o infecție pulmonară cauzată de *Mycobacterium tuberculosis* .

Tratamentul inițial trebuie să fie medicamentos, cu o combinație de macrolide, etambutol și rifabutină sau o chinolonă timp de nouă până la douăsprezece luni. ¹⁶ Cu toate acestea, intervenția chirurgicală este necesară la aproape 25% dintre copii, iar recidivele apar la 6%.

Până când rezultatele testului de sensibilitate la antibiotice vor fi disponibile , pacientul va fi urmat un tratament de aproximativ patru luni cu o serie de antibiotice la care organismul nu este sensibil.

La pacienții cu fibroză chistică, agravarea funcției pulmonare sau a stării generale, împreună cu frotiurile de spută persistent pozitive sau culturile pozitive repetate, sunt factorii cheie pentru luarea în considerare a inițierii tratamentului împotriva micobacteriei izolate. Cel mai eficient tratament este o combinație de macrolide (claritromicină sau azitromicină) cu etambutol și ciprofloxacină sau o altă chinolonă timp de 10 până la 12 luni sau până când frotiurile de spută devin negative timp de cel puțin șase luni.¹⁶ Prezența unei culturi pozitive în această perioadă este frecventă și nu indică neapărat eșecul tratamentului . Monoterapia cu macrolide duce la dezvoltarea rapidă a rezistenței și la răspunsuri clinice mai puțin susținute.²⁰ Au fost descrise cazuri izolate de - pacienți cu spută persistent pozitivă și infecție limitată la un singur lob care au beneficiat de rezecția chirurgicală a țesutului afectat.

Dezvoltarea metodelor de tratament a dus la schimbări în mortalitatea și morbiditatea cauzate de tuberculoză. Răspunsul la tratamentul acestei boli este variabil.

12. CAZ CLINIC

O pacientă în vârstă de doi ani, cu antecedente de hiperreactivitate bronșică, a fost spitalizată pentru o tuse moderată, neproductivă, respirație șuierătoare și oboseală. Ea nu a raportat antecedente recente de febră și era afebrilă la internare. Examenul fizic a relevat o respirație șuierătoare bilaterală moderată. O radiografie toracică a arătat radioopacitate în regiunea parahilară apicală dreaptă (Fig. 43-1), confirmată ulterior printr-o tomografie computerizată (CT) toracică, care a demonstrat o masă de 3 cm care comprimă bifurcația bronhiei principale drepte. Bronhoscopia a relevat o masă distală de carină, ocluzând 80% din lumenul bronhiei principale drepte.

Pe lângă culturile bacteriene de rutină, a fost trimisă o probă de lavaj bronșic pentru cultură micobacteriană și colorare Ziehl-Neelsen. Au fost colectate aspirate gastrice matinale timp de trei zile consecutive, toate fiind negative. Raportul histopatologic al biopsiei descrie necroză granulomatoasă și prezența bacililor acido-rezistenți.

Fig. 43-1. Radiografie toracică care arată radioopacitate în regiunea parahilară apicală dreaptă.

S-a efectuat un test cutanat la tuberculină (PST) utilizând 5 U de tuberculină, cu o măsurătoare de 16 mm. În timpul investigației cazului, măsurarea PST a mamei a fost de 10 mm, iar cea a tatălui și fratelui a fost de 12 mm. Radiografiile toracice ale persoanelor de contact au fost normale. Pacientul a fost tratat cu izoniazidă (INH), rifampicină și pirazinamidă (PZA) în urma rezultatelor biopsiei. Prednisonul a fost adăugat la schema de tratament pentru a reduce inflamația endobronșică.

Șase săptămâni mai târziu, culturile din lavajul bronhoalveolar au fost raportate pozitive pentru complexul *Mycobacterium avium* (MAC) într-unul dintre cele trei aspirate gastrice și în biopsia masei obținute. Tratamentul cu izoniazidă și rifampicina a fost continuat până la finalizarea a șase luni de tratament; după primirea rezultatelor culturii, s-a adăugat azitromicină la schema de tratament, iar administrarea de pirazinamidă a fost întreruptă.

S-a efectuat o evaluare diagnostică pentru HIV, care a fost

negativă. După începerea tratamentului, pacientul a prezentat ameliorare clinică, iar radiografia toracică s-a normalizat după trei luni de tratament.

LITERATURĂ

Alcalde J, Altet MN, Canela I, Soler J. Epidemiology of tuberculosis. *An Esp Pediatr,* 2000;53:449-57. [12]

Societatea Americană de Torace. Diagnosticul și tratamentul bolilor cauzate de micobacterii nontuberculoase. *Am J Respir Crit Care Med,* 1997;156 supl:S1-S25. [16]

Baquero AF. Infecție pediatrică cu micobacterii nontuberculoase. *An Pediatr,* 2005;62(5):458-66. [17]

Casal M, Guerrero A, Martín N, Moreno S, Nogales MC. Diagnosticul microbiologic al infecțiilor micobacteriene. Proceduri în microbiologia clinică. Recomandările Societății Spaniole de Boli Infecțioase și Microbiologie Clinică, 1999;4-33. [19]

De Jose MI, Baquero Artigao F și Grupul de colaborare spaniol pediatru-SIDA. Infecția diseminată cu complexul *Mycobacterium avium* la copiii spanioli infectați cu HIV. Berlin: al 9-lea Congres European de Microbiologie Clinică și Boli Infecțioase; 1999. [6]

De March Ayuela P. Infecții micobacteriene de mediu în Spania. *Med Clin* (Barc), 2000;114:318-9. [10]

Elwood RK, Opazo AM, Lentini V *și alții.* Incidența bolilor pulmonare cauzate de micobacterii, altele decât tuberculoza, în Columbia Britanică. *Can Respir J,* 2002;9:319-323. [4]

Goslee S, Wolinsky E. Apa ca sursă de micobacterii potențial patogene . *Am Rev Respir Dis,* 1976;113:287-292. [3]

Gould E, Rosenfeld EA. Specii *de Mycobacterium* non-tuberculosis. En: Long SS, Pickering LK, Prober CG, editori. Principii și practică a bolilor infecțioase pediatrice. Ediția a 2-a. New York: Churchill Livingstone, 2003; 811-815. [7]

Hjelt K, Hojlyng NN, Hoowitz P, Illum N, Munk E, Valerius NH *și alții.* Rolul micobacteriilor, altele decât tuberculoza, la pacienții cu fibroză chistică . *Scand J Infect Dis,* 1994;26:569-76. [15]

Olanda SM. Micobacterii netuberculoase. *Am J Med* 2001;321(1):49-55. [18]

Martin-Casabona N, Bahrmand AR, Bennedsen J, Thomsen VO, Curcio M, Fauville-Dofaux M, *și colab*. Micobacterii non-tuberculoase: Modele de izolare. Un studiu retrospectiv multi-țară. *Int J Tuberc Lung Dis,* 2004;8:1186–93. [9]

o trecere în revistă a literaturii de specialitate. *Pediatrics* , 2003;434-439. [5]

Olivier KN, Weber DJ, Wallace RJ Jr, Faiz AR, Lee JH, Zhang Y, *și alții. Micobacterii* nontuberculoase . Studiu multicentric privind prevalența în fibroza chistică. *Am J Respir Crit Care Med,* 2003;167:824-34. [14]

Pauroux B, Delaisi B, Clement A, Saizou C, Moissenet D, Truffot-Pernot C, *et al.* Boala pulmonară micobacteriană în fibroza chistică: Un studiu prospectiv. *Pediatric Infect Dis J,* 1997;16:354-8. [20]

Stephen KF, Cowie LR. Boală pulmonară cauzată de micobacteriile nontuberculoase mai frecvente. *Chest,* 2006;129:1653-1672. [1]

Subcomitetul Comitetului Comun pentru Tuberculoză al Societății Britanice de Torace. Managementul infecțiilor micobacteriene oportuniste: Ghidurile Comitetului Comun pentru Tuberculoză 1999. *Thorax,* 2000;55:210-8. [8]

Infecția tuberculoasă și *cu Mycobacterium avium* la populația infantilă din Bizkaia. Rezultate preliminare. A XI-a Reuniunea a Domeniului de Tuberculoză și Infecții Respiratorii (TIR) al Societății Spaniole de Pneumologie și Chirurgie Toracică (SEPAR). Reus, 1998 (Proceedings). [13]

Wolinsky E. Limfadenită micobacteriană la copii: un studiu prospectiv a 105 cazuri nontuberculoase cu urmărire pe termen lung. *Clin Infect Dis,* 1995;20:954-63. [11]

Wolinsky E. Micobacterii nontuberculoase și boli asociate. *Am Rev Respir Dis,* 1979;119:107-159. [2]

CAPÍTULO 44

Tuberculoză pulmonară

Dra. María de Lourdes Patricia Sandoval Ramírez / Dra. Mercedes Macías Parra

Conținut

- 1. Definiție
- 2. Epidemiologie
- 3. Etiologie
- 4. Patogenie
- 5. Tablou clinic
  - 5.1 Enfermedad tuberculosa sau tuberculoza primara
  - 5.2 Prezentări clinice
  - 5.2.1 Tuberculoza pulmonară în copilărie
  - 5.2.2 Tuberculoză meningeală
  - 5.2.3 Tuberculoză abdominală
  - 5.2.4 Tuberculoză de reinfecție secundară sau de tip adult
- 6. Diagnostic
  - 6.1 Epidemiologic
  - 6.2 Radiologic
  - 6.3 Laborator
  - 6.4 Măsurare adenozin deaminază
- 7. Tratament
- 8. Prevenirea
- Literatură

1. DEFINIŢIE

Tuberculoza este o boală infecțioasă cauzată de bacili din *grupul complex Mycobacterium tuberculosis ,* în special *Mycobacterium tuberculosis* , cunoscut și sub numele de bacilul Koch. Este cea mai semnificativă infecție cronică la nivel mondial din punct de vedere al morbidității și mortalității. Cel mai frecvent loc de - infecție este tractul respirator, urmat la o distanță considerabilă de afectarea altor sisteme de organe. Patologic, se caracterizează prin formarea de granuloame.

2. EPIDEMIOLOGIE

Tuberculoza (TB) este o problemă majoră de sănătate publică . Aproximativ opt până la zece milioane de cazuri noi sunt raportate în fiecare an la nivel mondial. Organizația Mondială a Sănătății (OMS) estimează că aproximativ 1,3 miliarde de copii sub 15 ani dezvoltă anual boala TB, rezultând 450.000 de decese în această perioadă.

În Mexic, tuberculoza este o problemă majoră de sănătate publică și se numără printre primele 20 de cauze de deces. În prezent, ratele mortalității și morbidității sunt în creștere pe măsură ce apar tulpini multirezistente de *Mycobacterium - tuberculosis* . Deși tratamentul adecvat oferă pacienților o șansă mare de vindecare, utilizarea necorespunzătoare a medicamentelor antituberculoase poate duce la tuberculoză cronică și la transmiterea bacililor rezistenți la medicamente.

3. ETIOLOGIE

Oamenii sunt singurul rezervor de *Mycobacterium tuberculosis* , care este un bacil aerob neformator de spori, nemotor, cu un conținut ridicat de lipide cu greutate moleculară mare; peretele său celular se dezvoltă lent, cu un timp de generare de 15 până la 20 de ore, comparativ cu mult mai puțin de 1 oră pentru majoritatea agenților patogeni bacterieni comuni, iar formarea coloniilor vizibile durează cel puțin trei săptămâni și de obicei patru până la șase săptămâni pe medii standard; tinde să crească în grupuri paralele și produce colonii caracteristice sub formă de corzi serpentine.

4. PATOGENIE

În aproape 98% din cazuri, infecția este cauzată de secrețiile nazofaringiene ale unui adult cu tuberculoză pulmonară; cu toate acestea, nu toți copiii care intră în contact cu un adult infectat se îmbolnăvesc. Factorii care determină infecția cu tuberculoză includ ușurința expunerii la un adult infectat și statusul imunitar al gazdei. Prin urmare, copiii cu vârsta sub un an sunt cel mai predispuși la dezvoltarea unor forme severe ale bolii, cum ar fi meningita tuberculoasă sau tuberculoza miliară. Cu toate acestea, chiar și cele mai mici particule inhalate pot conține unu până la trei bacili, care pot ajunge la alveole și pot fi fagocitozați de

macrofagele alveolare. De fapt, cei mai virulenți bacili pot rezista mecanismelor de apărare celulară și pot provoca infecție primară cu tuberculoză. În această fază și datorită rezistenței lor la distrugere, bacilii se multiplică lent intracelular (perioada prealergică).

Când numărul bacililor devine semnificativ, apare un exudat inflamator, sau „pneumonită", care oferă puțină rezistență multiplicării microorganismului. Diseminarea germenului din acest focar, stabilită pe calea vaselor limfatice, sau „limfangită", poate avea loc și poate afecta extensiv ganglionii limfatici regionali, în special ganglionii hilari și traheali („limfadenită"); aceștia formează complexul Ranke. Simultan, din vasele limfatice ale macrofagelor alveolare, bacilii ajung în fluxul sanguin pe această cale, diseminându-se hematogen și ajungând în toate țesuturile corpului; în acest stadiu, doar testul la tuberculină este pozitiv.

Perioada de incubație poate varia de la săptămâni la luni , chiar ani; cu toate acestea, riscul de a dezvolta tuberculoză este considerat a fi între 19 și 56 de zile de la momentul inoculării cu bacilul, atingând un vârf la șase luni după infecție și rămânând ridicat timp de doi ani; cu toate acestea, pot trece mulți ani între infecția inițială și debutul bolii. Contactul cu un pacient purtător al bacilului se numește infecție primară, iar când aceasta nu se rezolvă, boala se dezvoltă.

5. TABLOUL CLINIC

5.1 Boala tuberculoasă sau tuberculoza primară

Prezintă manifestări clinice, radiologice, bacteriologice și imunologice; se manifestă înainte de vârsta de cinci ani și formele sale clinice sunt complexul Ranke, pneumonia tuberculoasă, tuberculoza pulmonară miliară, meningita tuberculoasă, tuberculoza miliară sistemică sau diseminată; cu toate acestea, este adesea autolimitată și lasă în urmă un nodul pulmonar calcificat, un ganglion limfatic sau focare latente inactive.

Manifestările clinice sunt nespecifice, iar simptomele sunt evaluate retrospectiv; cele mai frecvente sunt astenia, anorexia, febra și modificarea curbei ponderale; uneori febra este semnul principal, la fel și prezența eritemului nodos, caracterizat prin noduli roșii, calzi și dureroși care apar în special la nivelul crestei tibiale; keratoconjunctivita fictenulară, care apare de la nivelul limbului cornean și este însoțită de conjunctivită și simptome respiratorii precum tuse, durere toracică, expectorație și hemoptizie, este rară.

Evoluția complexului Ranke poate tinde spre vindecare spontană; în 90% din cazuri, focarul inițial și limfadenopatia dispar, devin fibroase și calcificate, sau se poate complica prin creșterea dimensiunilor șancrului, ducând la pneumonie cazeoasă; poate exista eliminarea cazeului într-o bronșie formând o cavitate care se poate rupe în cavitatea pleurală și poate forma revărsat pleural; poate exista și diseminare prin compresia unei bronșii vecine de către limfadenopatie, cu formarea de emfizem sau atelectazie.

5.2 Prezentări clinice

5.2.1 Tuberculoza pulmonară în copilărie

Cele mai frecvente simptome la copii sunt febra sau febra ușoară, în special la copiii preșcolari și școlari; creștere în greutate sau pierdere în greutate mică sau deloc; anorexie sau hiporexie; mai rar, apatie; și episoade recurente de diaree care nu răspund la tratamentul obișnuit. Constatările examenului fizic pot varia în funcție de vârsta copilului și de durata bolii; cu toate acestea, inițial, semnele pulmonare pot trece neobservate, iar mai târziu pot apărea crepitații bronhoalveolare, respirație șuierătoare sau diminuarea sunetelor respiratorii. Tuberculoza miliară este de obicei subacută; poate fi prezentă febră mare, în general de tip recurent; simptomele respiratorii pot fi sau nu prezente; afectarea alveolară poate progresa spre necroză, iar imagistica radiologică poate arăta infiltrare eterogenă bilaterală diseminată, atât macronodulară, cât și micronodulară, revărsat pleural și afectarea lobilor mijlociu și apical.

5.2.2 Tuberculoză meningeală

Poate apărea la orice vârstă, dar a fost observată cel mai frecvent la preșcolari; de fapt, este una dintre cele mai severe forme datorită ratei ridicate de mortalitate și sechelelor neurologice . Patogeneza se datorează răspândirii *M. tuberculosis* la nivelul creierului prin tuberculii localizați în regiunea subependimală și pe suprafața cortexului cerebral; când tuberculii se rup, are loc o eliberare de *M. tuberculosis* și antigene care provoacă meningită, precum și producerea de exudat și fibroză care duce la blocarea cisternelor interpedunculare și a foramenelor Luschka și Magendie.

Manifestările clinice vor depinde de stadiul bolii. În prima etapă, sunt prezente manifestări nespecifice, cum ar fi iritabilitatea, anorexia, vărsăturile, astenia și febra care durează mai mult de o săptămână. În a doua etapă, există semne encefalice, cum ar fi somnolența, care alternează cu iritabilitate, cefalee, vărsături, semne meningeale, cum ar fi rigiditatea gâtului, semne Kernig și Brudzinski și reflexe osteotendinoase crescute. Pot exista afectarea nervilor cranieni III, IV, VI și VII, convulsii focale sau generalizate și febră mare. În a treia etapă, sunt prezente modificări severe ale stării de alertă, de exemplu, comă, spasticitate generalizată, semne de hipertensiune intracraniană severă, puls și respirație neregulate, hipertensiune arterială și, uneori, edem papilar.

5.2.3 Tuberculoză abdominală

La copii, este o cauză mai puțin frecventă de tuberculoză extrapulmonară , care este cauzată mai frecvent de tuberculoza bovină; este de obicei o manifestare post-primară a *infecției cu M. tuberculosis,* fie prin diseminare limfatică, fie hematogenă.

Adenita mezenterică începe de obicei în ganglionii limfatici din regiunea ileocecală. În cazeificare, tinde să formeze mase ganglionare cu aspect pseudotumoral. Cea mai frecventă manifestare este febra, pierderea în greutate și durerea abdominală. Simptomele abdominale vor depinde de prezența sau absența enteritei și includ frecvent durerea colică periombilicală. Cu toate acestea, afectarea peritoneală se poate manifesta acut, imitând apendicita acută, dar este mai frecvent ca simptomele să fie durere surdă sau intermitentă și distensie abdominală progresivă. Examenul fizic poate fi nesemnificativ, dar atunci când sunt prezenți ganglioni limfatici mari, aceștia pot fi palpați ca o masă abdominală. În această formă clinică, diagnosticul se pune printr-un istoric amănunțit al pacientului, constatările examenului fizic și rezultatul testului cutanat la tuberculină, deși tomografia computerizată și ecografia sunt

instrumente valoroase pentru stabilirea unui diagnostic.

5.2.4 Tuberculoză secundară sau reinfecție de tip adult

Poate fi endogenă, provenind dintr-un nodul tuberculos latent , sau exogenă, rezultată din contactul pacientului cu bacili nou infectați de la o persoană cu tuberculoză activă. Este mai puțin frecventă în copilărie; apare în principal în adolescență, după mai mulți ani de infecție. Poate rezulta din reactivarea endogenă de către bacterii care au rămas latente de la infecția primară sau poate proveni din surse externe și poate provoca reactivare exogenă. Simptomele sunt cele ale tuberculozei la adulți: subfebră, tuse, oboseală, pierderea poftei de mâncare, dureri în piept, hemoptizie etc.

6. DIAGNOSTIC

Diagnosticul tuberculozei trebuie să se bazeze pe evaluarea comună a criteriilor epidemiologice, clinice, tuberculinice, radiologice, microbiologice și histopatologice.

Trebuie făcută o distincție între infecție și boala tuberculoasă , deoarece ambele sunt etape succesive ale agresiunii *Mycobacterium tuberculosis* și implică abordări terapeutice diferite.

- *Antecedente medicale sugestive.* Din cauza contactului cu un adult cu tuberculoză.

- *Studiu epidemiologic.* Istoricul imunizării BCG, aplicarea derivatului proteic purificat (PPD) la contacți fără vaccin sau cu mai mult de cinci ani de aplicare la momentul studiului; studiu radiologic și căutarea *Mycobacterium tuberculosis* la indivizi simptomatici.
- *Studiu imunologic utilizând testarea PPD.* Este cea mai importantă metodă pentru detectarea persoanelor care au intrat în contact cu bacilul tuberculos; este expresia hipersensibilității întârziate și a stimulului antigenic constituit din diverse produse proteice ale bacilului tuberculos.
- *Testul cutanat la tuberculină (TST).* Pentru acest test se utilizează două unități de tuberculină (UT) de PPD RT-23 sau 5 UT de PPD CT-68; ambele doze sunt echivalente cu 5 UT de PPD-S, definit de OMS ca standard internațional pentru tuberculină. Se administrează prin testul intradermic Mantoux, efectuat pe fața anterioară a antebrațului, pe pielea fără leziuni și departe de vene. La 48 până la 72 de ore, indurația se măsoară în milimetri, diametrul transversal față de axa longitudinală a antebrațului, iar intervalul dintre a 2-a și a 5-a zi este util. Un punct important de luat în considerare este că un TST negativ nu exclude niciodată diagnosticul de infecție sau boală tuberculoasă. De fapt, aproximativ 10% dintre copiii cu patologie documentată prin cultură nu reacționează inițial la TST (Tabelul 44-1).
- *Imagistica diagnostică.* Radiografia toracică este unul dintre cele mai utile instrumente de diagnostic; este foarte sensibilă, deși nu foarte specifică. Tomografia computerizată este tehnica de elecție pentru studierea mediastinului, în special la copiii mici care par a fi doar tuberculin-pozitivi. Uneori, aceasta trebuie suplimentată cu imagistica prin rezonanță magnetică. Ecografia mediastinală poate fi, de asemenea, indicată atunci când există îndoieli cu privire la interpretarea radiografiei toracice.
- *Diagnostic bacteriologic.* Diagnosticul definitiv al tuberculozei necesită izolarea și identificarea Mycobacterium *tuberculosis* . În copilărie, cea mai bună metodă de obținere a unei probe este aspiratul gastric matinal efectuat timp de trei zile consecutiv , iar la copiii mai mari, sputa indusă prin nebulizarea unei soluții de clorură de sodiu 15%. Probele vor fi procesate pentru examinare microscopică și cultură.
- Examinarea microscopică folosind coloranția clasică Ziehl-Neelsen evidențiază bacili acido-rezistenți (AFB), dar nu este concludentă pentru *Mycobacterium tuberculosis* . Mediile de cultură clasice pe medii solide, cum ar fi Lowenstein-Jensen și Middlebrook, sunt încă utilizate, dar sunt foarte lente. Au fost dezvoltate metode rapide de detectare a creșterii, cum ar fi metoda BACTEC, care are avantajul de a obține rezultate în cinci până la șapte zile, determinarea biochimică a acidului tuberculostearic și amplificarea ADN-ului prin PCR. Există și alte metode mai complexe, care sunt dificil de utilizat, cum ar fi amplificarea prin deplasare.

Cuadro 44-1. Definición de resultado positivo de una prueba cutánea con tuberculina en lactantes, niños y adolescentes

Induración de 5 mm o mayor	• Niños con contactos muy cercanos de casos contagiosos identificados o sospechados de enfermedad tuberculosa • Niños sospechosos de mostrar enfermedad tuberculosa (signos en las radiografías de tórax compatibles con tuberculosis activa o previamente activa y pruebas clínicas de enfermedad tuberculosa)
Induración de 10 mm o mayor	• Niños con mayor peligro de enfermedad diseminada (niños menores de cuatro años y niños con otros trastornos clínicos, como enfermedad de Hodgkin, linfoma, diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica o malnutrición) • Niños con mayor exposición a enfermedad tuberculosa (niños nacidos o cuyos padres nacieron en regiones de elevada prevalencia en el mundo, niños expuestos con frecuencia a adultos infectados por VIH, sin hogar, consumidores de drogas ilícitas, residentes en asilos, encarcelados o en diversas instituciones de custodia o trabajadores agrícolas migrantes y niños que han viajado a regiones de elevada prevalencia en el mundo)
Induración de 15 mm o mayor	• Niños de cuatro años o mayores sin factores de riesgo

la fibre (SDA), reacția în lanț a lipazei (RCL), amplificarea replicazei QB etc.

- *Histopatologie.* Biopsia leziunilor evidențiază - granuloame cazeoase care ridică diagnosticul diferențial cu alte entități.
- *Lichidul pleural.* Acesta este un exudat cu un pH acid și un număr total de leucocite sub 5.000/l. Concentrația de proteine este ridicată, iar nivelurile de glucoză sunt în general peste 60 mg/dl (3,3 mmol/l). Când se suspectează revărsat pleural cauzat de tuberculoză, sunt obligatorii microscopia frotiului de spută și cultura lichidului pleural, precum și evaluarea necesității unei - biopsii pleurale. Determinarea adenozin deaminază (ADA) are o sensibilitate și specificitate ridicate în diagnosticul serozitei tuberculoase (40 până la 45 UI). Un raport lizozim-lichid/lizozim-ser mai mare de 1,2 are, de asemenea, o sensibilitate și specificitate ridicate în diagnosticul tuberculozei, deși sunt posibile rezultate fals pozitive în empiem și artrită reumatoidă.
- *Tehnici de amplificare a acizilor nucleici (NAN).* Reacția în lanț a polimerazei (PCR) permite detectarea directă a bacilului Koch, dar are o funcție limitată în diagnosticul tuberculozei, deoarece un rezultat negativ nu exclude diagnosticul, iar un rezultat pozitiv nu înseamnă neapărat starea de boală tuberculoasă.

În Mexic, Programul Național de Tuberculoză include diagnosticul bolii la orice persoană cu un tablou clinic compatibil cu tuberculoza care îndeplinește și oricare dintre următoarele criterii:

1. Răspuns favorabil la tratamentul antituberculos.
2. Istoric epidemiologic al convieţuirii cu un caz purtător al bacililor.
3. Reactori PPD pozitivi cu sau fără antecedente de vaccinare BCG.
4. Rezultat pozitiv la microscopia frotiului.
5. Izolarea micobacteriilor prin cultură.
6. Detectarea genelor micobacteriene prin metode de biologie moleculară (reacție în lanț a polimerazei [PCR] sau amplificare a ARN-ului).
7. Leziuni histopatologice (biopsie, autopsie) compatibile - cu tuberculoza.
8. Studii de birou.
   a. *Tuberculoză pulmonară:* radiografie toracică posteroanterioră și laterală care arată sindromul lobului mijlociu, lărgirea mediastinală, ganglioni limfatici parahilari, model miliar și calcificări, pe lângă revărsat pleural unilateral.
   b. *Tuberculoză meningeală:* tomografie axială computerizată (TAC) a craniului, cu imagine de hidrocefalie , arahnoidită sau date de hipertensiune intracraniană, însoțită de examen citochimic al lichidului cefalorahidian cu rezultate compatibile cu tuberculoza.
   c. *Tuberculoză renală:* ecografie renală și urografie excretorie cu imagine compatibilă a ureterelor rigide.
   d. *Tuberculoza coloanei vertebrale:* radiografie sau tomografie anteroposterioră și laterală a coloanei vertebrale care arată distrugerea vertebrelor toracolombare și rotoxifoscoliotice (boala Pott).
   e. *Tuberculoză peritoneală:* ecografie sau tomografie computerizată cu ascită și imagini compatibile cu septări, conglomerate și calcificări ganglionare, hepatomegalie și ocazional splenomegalie.

6.1 Epidemiologic

Se stabilește atunci când se coroborează o asociere cu alte cazuri (coexistența cu pacienți baciliferi) și prin rezidența în zone cu incidență ridicată a tuberculozei.

6.2 Radiologic

Este esențială efectuarea radiografiilor toracice PA și laterală la toți copiii la care se suspectează tuberculoză, indiferent de localizarea acesteia; în cazul tuberculozei pulmonare, trebuie căutată prezența lărgirii mediastinale, a infiltratului parenchimatos, a limfangitei, a limfadenopatiei hilare sau paratraheale și persistența atelectaziei lobului mijlociu și este important de luat în considerare faptul că absența acestor manifestări nu exclude diagnosticul de tuberculoză (Fig. 44-1, *A*

și *B)*.

6.3 Laborator

Metodele serologice (ELISA, Western Blot) sunt limitate de sensibilitatea și specificitatea lor scăzută în distingerea bolii active de infecția latentă sau de infecția cauzată de complexul *M. tuberculosis* sau de micobacteriile cu tuberculoză și de vaccinul BCG.

Aplicațiile metodelor de biologie moleculară sunt:

1. PCR pentru detectarea directă a ADN-ului de *M. - tuberculosis* în probe clinice sau pentru a confirma că AFB-urile observate izolate sunt într-adevăr *M. - tuberculosis* .
2. Metoda RFLP sau de hibridizare inversă determină amprenta genetică în izolate pentru a confirma focarele și a detecta transmiterea recentă.
3. RCP-RFLP *(polimorfismul lungimii fragmentului de restricție)* sau RCP este secvențierea pentru identificarea speciilor de micobacterii non-tuberculoase.
4. Secvențiere, polimorfism conformațional și PCR în timp real pentru detectarea mutațiilor care conferă rezistență la medicamentele de primă linie.

Indicațiile pentru resuscitarea cardiopulmonară (RCP) sunt:

1. Confirmarea prezenței *M. tuberculosis* în probele AFB-pozitive.
2. Diagnostic rapid în probele respiratorii cu AFB negativ și suspiciune clinică puternică.
3. Diagnostic rapid al cazurilor dificile (tuberculoză meningeală, tuberculoză diseminată la pacienții cu SIDA).
4. Rezultate histopatologice neconcludente.

6.4 Măsurarea adenozin deaminazei

Adenozin deaminaza este pozitivă atunci când depășește 40 de unități. Este o enzimă care participă la metabolismul purinelor și transformă adenozina în inopină și amoniac . În limfocitele T, este crescută de aproximativ 30 de ori față de alte celule, astfel încât nivelurile sale într-o probă clinică indică activitatea răspunsului imun mediat celular de limfocitele CD4.

7. TRATAMENT

Tratamentul include medicamente bactericide și bacteriostatice care, combinate, asigură o vindecare microbiologică rapidă și o durată mai scurtă de tratament.

Cooperarea familiei și respectarea tratamentului sunt foarte importante pentru recuperare. Pentru a selecta regimul adecvat, este necesar să se identifice dacă tabloul este pulmonar sau extrapulmonar.

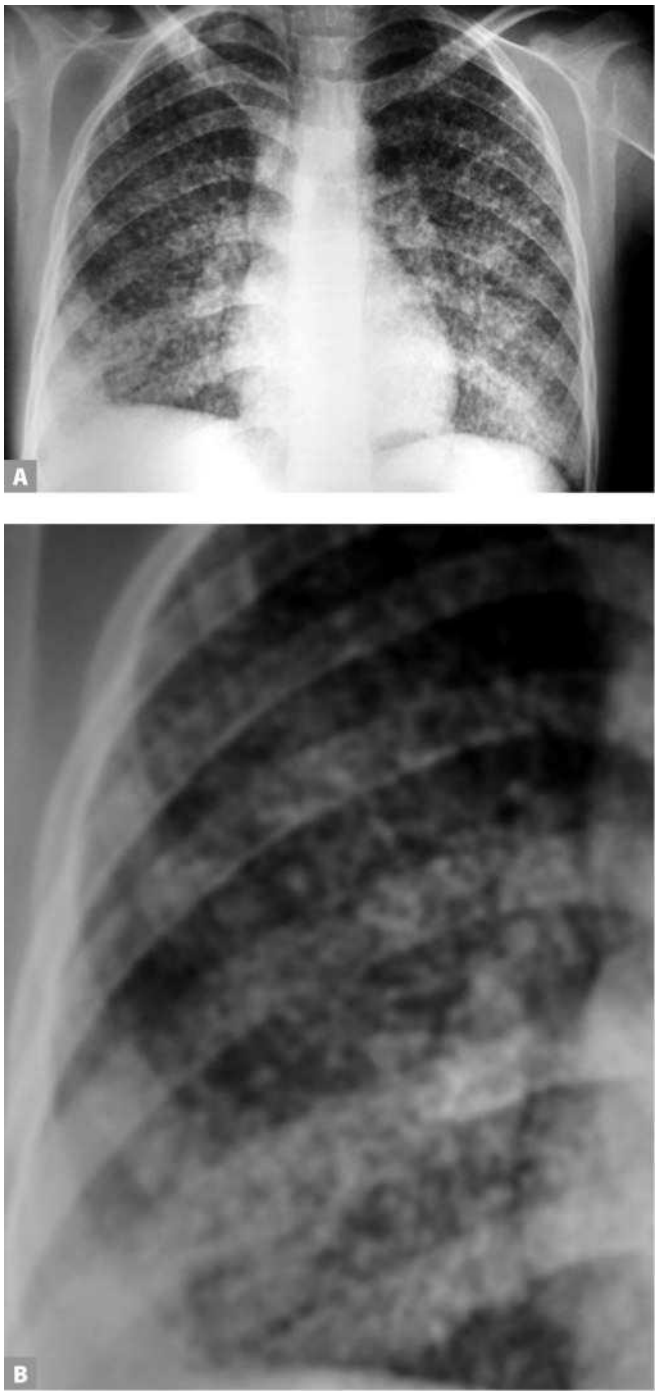


Fig. 44-1. ***A*** **și** ***B,*** imagini caracteristice ale tuberculozei miliare.

pulmonar și dacă este vorba de un caz nou, readmitere, eșec, recidivă sau tratament multiplu (Tabelele 44-2 și 44-3).

Faza intensivă constă din patru medicamente: izoniazidă (H), rifampicină (R), pirazinamidă (Z), etambutol (E) sau primele trei menționate plus streptomicină (S).

8. PREVENȚIE

În Mexic, *sunt disponibile trei tulpini vaccinale atenuate de Mycobacterium bovis:* tulpina daneză RT-1131, tulpina Glaxo

Tabelul 44-2. Identificarea afecțiunii și a medicamentelor utilizate

Locație	*Faza inițială: medicamente (luni)*	*Faza de întreținere: medicamente (luni)*	*Durată*
Pulmonar	HRZE (2)	Resurse umane (4)	6 luni
Ganglionar	HRZE (2)	Resurse umane (7)	9 luni
Genitourinaria	HRZE (2)	Resurse umane (10)	12 luni
Meningee	HRZE (2)	Resurse umane (10)	12 luni
Miliarul sau sistemica	HRZE (2)	Resurse umane (10)	12 luni
Osea și articulațiile	HRZE (2)	Resurse umane (10)	12 luni
Pleural	HRZE (3)	Resurse umane (9)	12 luni
Pericardic	HRZE (3)	Resurse umane (9)	12 luni
Peritoneală	HRZE (3)	Resurse umane (9)	12 luni
Congenital	HRZE (2)	Resurse umane (7)	9 luni
Cutanat, optic și ocular	HRZE (2)	Resurse umane (10)	12 luni

Consiliul 44-3. Medicamente de primă linie

Acțiunea medicamentului	*Doză zilnică/cale de administrare*	*Doze a 3-a săptămână*	*Penetrarea la nivelul SNC*	*Interacțiune și evenimente adverse*
Izoniacid (H) Bactericid extracelular și intracelular	15 mg/kg, până la 300 mg pe cale orală	20 mg/kg, până la 600 mg	Bun	Fenitoină, neurită, hepatită, hipersensibilitate, sindrom asemănător lupusului
Rifampicină (R) Bactericidă. Sterilizare pentru toate populațiile	15 mg/kg, până la 600 mg pe cale orală	20 mg/kg, până la 600 până la 900 mg	Bun	Inhibă contraceptivele orale, chinidina, hepatita, reacția febrilă, purpura, hipersensibilitatea, intoleranța orală
Pirazinamidă (Z) Bactericid intracelular sterilizant	25 până la 40 mg/kg, până la 2 g	Până la 50 mg/kg; la < 51 kg până la 2,5 g	Bun	Hiperuricemie, hepatită, vărsături, artralgie, hipersensibilitate cutanată
Etambutol (E) Bacteriostatic extracelular și intracelular	15 până la 30 mg/kg, până la 1,2 g ca doză maximă	40 mg/kg, până la 1,2 g ca doză maximă	Bun	Neurita optică, discriminare roșu-verde
Streptomicină (S) Bactericid extracelular	15 până la 30 mg/kg, până la 1 g	25 până la 30 mg/kg, până la 1 g	Sărac	Bloc neuromuscular, leziune a nervului cranian opt, hipersensibilitate, nefrotoxicitate

Vaccinul BCG este administrat aproape în întreaga lume; în Mexic, este obligatoriu pentru toți nou-născuții pentru a promova protecția împotriva formelor severe de tuberculoză; se administrează intradermic 0,1 ml în regiunea deltoidiană; este indicat pentru toți sugarii cu greutatea mai mare de 2 kg și pentru copiii cu vârsta de până la 14 ani; este contraindicat la nou-născuții cu greutatea mai mică de 2 kg, la persoanele infectate cu HIV cu semne clinice de SIDA și în alte stări de imunosupresie primară și secundară; înainte de vaccinarea nou-născuților ale căror mame sunt infectate cu HIV, aceștia trebuie evaluați cât mai curând posibil de către un medic specialist. În bolile exantematoase virale, bolile febrile cu temperatură mai mare de 38,5 ° C, dermatita atopică severă și la persoanele care au primit transfuzii sau imunoglobuline intravenoase, trebuie administrat la trei luni după transfuzie.

LITERATURĂ

Alcalde Megias J, Altet Gómez MN. Infecții micobacteriene. În Cobos N, Pérez Yarza EG (eds.). Tratat de pneumologie pediatrică. Ergon, 2003;427-455.

Bernhabrd JS, Bhatia G, Kinauer CM. Tuberculoza gastrointestinală: o experiență și o trecere în revistă a optsprezecea. *J Clin Gastroenterol,* 2OO0;30:397-402.

Callejón Callejón A, Hernández O, Callejón Callejón G, Cardona R. Tuberculoza pulmonară în copilărie. *BSCP Can Ped,* 2004;265-276.

Caminero Luna JA. Tuberculoza infantilă. În: Ghid de tuberculoză pentru medicii specialiști. Uniunea Internațională Împotriva Tuberculozei și Bolilor Pulmonare (IUATLD), 2003;291-302.

González SN, Elizondo M, Macías M. Tuberculoza pulmonară la copii. *Act Ped Méx,* 1982;3:153-6.

Ghid practic pentru îngrijirea tuberculozei la copii și adolescenți . Programul Național de Tuberculoză al SSA. Ediția 1 , 2007. ISBN 970-721-334-5.

Haas DW, Des Prez RM. Boli micobacteriene. Boli infecțioase. Ediția a 4-a. Buenos Aires: Editorial Panamericana, 1997;2480-2517.

Klincoln ME, Sewell ME. Tuberculoză. *În:* Krugman S, Ward R, Katz SL (eds). Boli infecțioase la copii. Ediția a 6-a. St. Louis MO: CV Mosby, 1977; 389-450.

Laven GT. Diagnosticul tuberculozei la copii utilizând examinarea microscopică cu fluorescență a spălărilor gastrice. *Am Rev Res Dis,* 1977;115:43-46.

Miller F. Evoluția infecției primare cu *Mycobacterium tuberculosis. En:* Krugman S (ed.). Tuberculoza la copii. Edinburgh: Churchill- Livingstone, 1982;2-18.

Myers JA. Istoricul natural al tuberculozei în corpul uman. *J Am Med Assoc* , 1965;194:1986-1990.

Olivia Hernández C, Velasco González V, Callejón Callejón A. Tuberculosis infantil: formas de presentación inusual. *An Esp Pediatr,* 2000;52 (Supl 5):53-60.

Schaff SH, Beyers N, Gie PR *și alții.* Tuberculoza respiratorie la copii: valoarea diagnostică a caracteristicilor clinice și a investigațiilor speciale. *Pediatr Infect Dis J,* 1993;12(1):29-32.

Ministerul Sănătății. Programul Național de Prevenire și Control al Tuberculozei . Manual de Proceduri. Mexic, 1999; 1-10.

Starke J. Tehnici de diagnosticare și tratament al tuberculozei. *Clin Ped N Am,* 1988;3:481-487.

Strumpf IJ, Tsang AJ, Shork MA *și alții* . Fiabilitatea frotiurilor gastrice prin tehnica de colorare cu auramină-rodamină pentru diagnosticarea tuberculozei . *Am Rev Resp Dis,* 1976;114:971-975.

Torales-Torales AN, González-Saldaña N, Hernández-Porras M. *În:* Tuberculosis . Infectologie clinică pediatrică. a 7-a ed. Mexic: McGraw-Hill, 2004;139-143.

Youmans GP. Tuberculoză. *În:* Youmans GP, Paterson PY, Sommers HM (eds.). Bazele biologice și clinice ale bolilor infecțioase, ediția 1. Philadelphia : Saunders, 1975; 335-357.

CAPÍTULO 45

Pneumonie atipică

Dr. Carla M. Odio Pérez / Dr. Francisco Javier Ávila Cortés

Conținut

- 1. Istorie
- 2. Definiţie
- 3. Epidemiologie
- 4. Etiologie
- 5. Tablou clinic
  - 5.1 Diferențele dintre pneumonia tipică și atipică
- 6. Diagnostic
- 7. Tratament
- Literatură

1. ISTORIE

Este dificil de stabilit o dată exactă, întrucât evoluția în istoricul bolii s-a modificat în funcție de descoperirea agentului etiologic și de tabloul clinic al acestuia.

Mycoplasma pneumoniae, cel mai frecvent microorganism asociat cu această afecțiune, a fost descoperit în 1898 de Nacord-Roux și izolat pentru prima dată în 1937. În anii 1950 a fost considerat un virus și ulterior a fost clasificat drept bacterie între 1961 și 1963.

Chlamydia pneumoniae a fost descoperită la mijlocul anilor 1980. Seroprevalența sa este estimată la aproximativ 50% în populația adultă.

Chlamydia psittaci a fost descoperită în Finlanda în 1978, prin contactul cu anumite păsări, în special papagali de companie, și prin asocierea sa cu boli respiratorii la unele grupuri de copii. Acest lucru a dus la identificarea sa ulterioară.

Sindromul respirator acut sever (SARS), înrudit cu un coronavirus, a apărut în China în 2002 și abia în aprilie 2003 a fost recunoscut drept sindrom respirator sever.

Chlamydia trachomatis, considerată de unii autori a fi un germen cu o evoluție „atipă" a manifestărilor sale , a fost identificată pentru prima dată în 1965 în ochiul unui nou-născut din Taiwan. Alți agenți care au fost asociați cu pneumoniile atipice includ cei descoperiți mai recent, cum ar fi metapneumovirusul uman, identificat în Olanda în 2001 de Van den Hoogen și colab., într-un studiu efectuat pe 20 de copii care au prezentat simptome similare (Fig. 45-1).

Fig. 45-1. Pacient cu pneumonie cauzată de *Chlamydia trachomatis*.

2. DEFINIŢIE

Termenul de pneumonie „atipică" este utilizat deoarece prezintă variații în comportamentul său clinic în comparație cu agenții mai comuni, care produc în mare parte tablouri clinice acute cu unele simptome însoțitoare. În ciuda acestui fapt,

diagnosticul precis al *pneumoniei atipice este adesea complicat, deoarece unii agenți înrudiți, cum ar fi SARS și Legionella pneumophila,* pot avea o evoluție mai acut și mai severă .

3. EPIDEMIOLOGIE

În Statele Unite, se estimează că incidența la copiii sub cinci ani este de 40 la 100 de locuitori. La cei peste șapte ani, este de 7 la 100 de locuitori, cu variații sezoniere din noiembrie până în martie, în funcție de tipul de germen.

Chlamydia trachomatis se manifestă în primele șase luni de viață (trei săptămâni până la trei luni) și se transmite perinatal prin canalul de naștere.

Ruptura prelungită a membranelor poate predispune la - această infecție. În general, trebuie suspectată la o pacientă afebrilă cu antecedente de conjunctivită sau otită medie, iar progresia sa este insidioasă. Studiile efectuate în Mexic o raportează la 18 până la 40% dintre pacientele cu vulvovaginită. Cea mai mare incidență la mame la prezentare variază între 17 și 24 de ani. Două studii efectuate în Olanda privind conjunctivita la nou-născuți au raportat o frecvență de 60 până la 64%.

Chlamydia pneumoniae are o perioadă de incubație de 15 până la 23 de zile, cu un prodrom de două săptămâni, iar febra este de obicei absentă. Se asociază cu faringită, sinuzită și pneumonie.

Seroprevalența sa atinge peste 50% la adulții din întreaga lume și crește la 75% în unele țări. Studiile efectuate în Statele Unite raportează până la cinci milioane de cazuri de pneumonie cauzată de acest agent în fiecare an, cu 500.000 de spitalizări. În Mexic, seroprevalența la adulții cu boli cardiovasculare ajunge la 40%. Seroprevalența la copii la nivel mondial variază de la 10% la 60%.

Legionella pneumophila are o perioadă de incubație de două până la zece zile, cu detresă respiratorie severă și o rată ridicată a mortalității. Poate apărea la orice vârstă, în focare, și reprezintă doar 2 până la 6% din cazuri.

Metapneumovirusul uman (HMV) poate provoca infecții ușoare ale căilor respiratorii superioare, însoțite de tuse, nas curgător și febră; uneori este asociat și cu otită medie. Se poate manifesta sub formă de bronșiolită (25-59%) și pneumonie (8-27%). Vârsta principală de debut este la sugari. Studiile efectuate în America Latină, în special în Argentina, Chile, Brazilia și Mexic, au raportat că HMV este responsabil pentru 6-17% din infecțiile tractului respirator inferior la copii. Se transmite pe cale respiratorie, iar factorii de risc includ prematuritatea, alăptarea scurtă sau absentă, frecventarea creșelor, părinții fumători și antecedentele de respirație șuierătoare. Cel mai frecvent anotimp este iarna și începutul primăverii.

În special, *Mycoplasma pneumoniae* apare la copiii cu vârsta peste cinci ani pe tot parcursul anului și reprezintă 5 până la 15% din cazuri. Comparativ, *Legionella pneumophila* apare la orice - vârstă, în focare și reprezintă doar 2 până la 6% (Fig. 45-2).

SARS (coronavirus) . Studiile au legat apariția sa de lunile noiembrie și decembrie sub formă de focare epidemice. Se transmite prin secreții respiratorii și contaminarea obiectelor. Virusul a fost găsit în materii fecale și urină, dar, în ciuda acestui fapt, posibilitatea transmiterii prin aceste căi este scăzută. Perioada de incubație este de una până la 17 zile, cu o medie de două până la șapte zile. Grupa de vârstă cea mai afectată este cea a adulților cu vârste cuprinse între 25 și 70 de ani; adolescenții și copiii mici sunt afectați într-o rată foarte scăzută. Printre țările din întreaga lume cu focare legate de acest microorganism se numără China, Singapore și, la un moment dat, Canada.

4. ETIOLOGIE

Sunt implicați diverși germeni, inclusiv *Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia pneumoniae, Chla-*

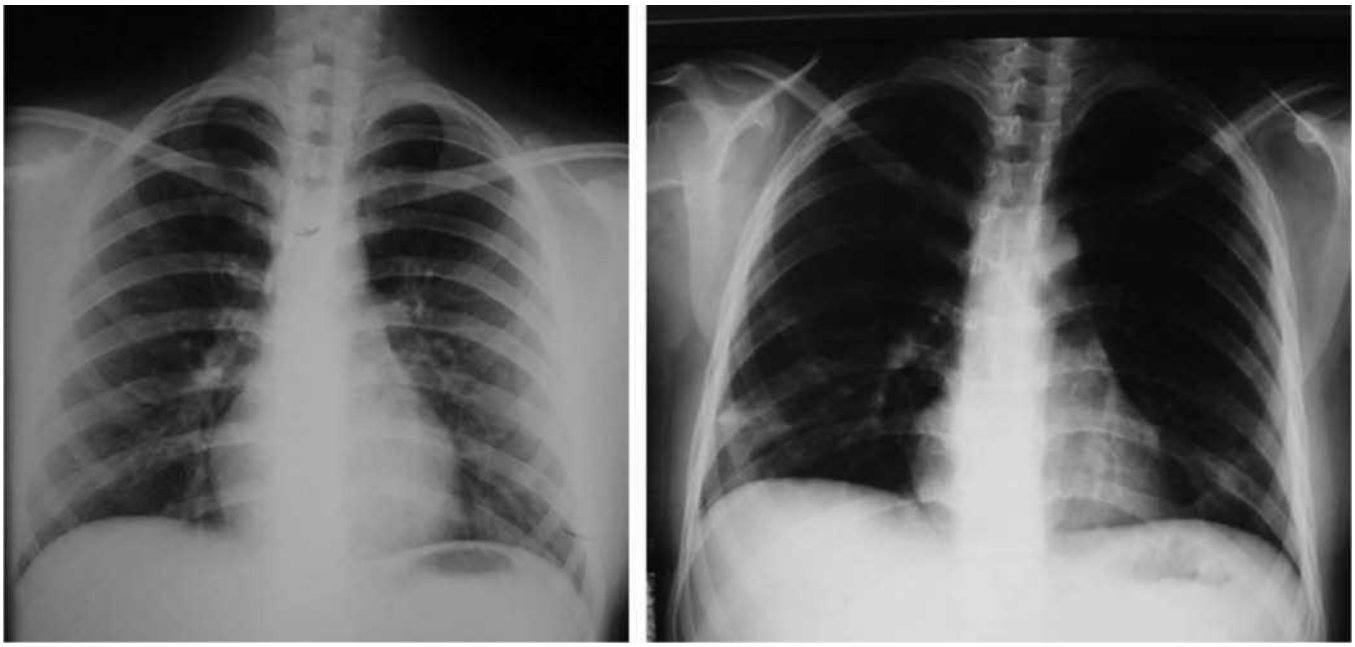


Fig. 45-2. Paciente con neumonía por *Mycoplasma*.

I Cuadro 45-1. Diferencias entre neumonía típica y atípica

	Típica	*Atípica*
Inicio	Súbito	Insidioso
Biometría hemática	Leucocitosis	Leucocitosis menos común
Radiografía	Condensación y colapso alveolar con infiltrado	Ocupación alveolar intersticial
Cultivos	Positivos	Negativos
Respuesta a antibióticos	Común	Poco común; habituales

Mydia psittaci, Chlamydia trachomatis, Rickettsias (o specie) *, Legionella pneumophila, Pneumocystis jiroveci;* 14 tipuri de virusuri, inclusiv SARS (coronavirus) și metapneumovirus uman, printre altele.

5. TABLOUL CLINIC

Mycoplasma pneumoniae . Debutul este de obicei insidios , diagnosticul inițial fiind faringită cu tuse seacă în 21% din cazuri. În 16%, există o discrepanță între constatările clinice și cele radiologice. Cele mai frecvente simptome sunt tusea (92% din cazuri), frisoane, dureri în gât, dureri în piept, greață, vărsături și diaree. Odată ce apar simptomele pulmonare, febra este de obicei mare, dar manifestările sunt adesea ușoare, iar pacienții nu necesită spitalizare. Leucocitoza poate fi găsită în hemoleucograma completă, iar testele funcției hepatice sunt adesea anormale. Alte manifestări pot fi legate de afectarea altor organe, cum ar fi meningele, o asociere frecventă cu sindromul Guillain-Barré. De asemenea, provoacă frecvent miocardită, hepatită, anemie hemolitică și eritem multiform.

Chlamydia pneumoniae are variații ale simptomelor în comparație cu cele ale *Mycoplasma* . În majoritatea cazurilor, debutul este de obicei cu faringită, o tuse care durează săptămâni sau chiar luni, fără alte simptome. Sinuzita este adesea prezentă ca precursor al afecțiunii bronșice. Odată ce infecția se instalează în plămâni sau bronhii, simptomele tind să fie mai severe sau, în unele cazuri, să treacă neobservate. Pacienții sunt frecvent afebrili și prezintă respirație șuierătoare, care poate fi confundată cu pneumonia virală, hiperreactivitatea bronșică sau chiar astmul. Analizele de sânge sunt de obicei normale. Vârsta de prezentare cea mai frecventă este între cinci și 14 ani. Tabloul clinic al *Chlamydia trachomatis* este...

I Cuadro 45-2. Fármacos para el tratamiento de la neumonía atípica

Fármaco	*Dosis*	*Periodo*
Eritromicina	30 a 50 mg/kg	c/6 h
Azitromicina	10 mg/kg	c/24 h
Claritromicina	15 mg/kg	c/12 h
Tetraciclina	20 a 30 mg/kg/día	c/6 h en mayores de 9 años
Ciprofloxacina	20 a 30 mg/kg/día	c/12 h
Doxiciclina	2 a 5 mg/kg	c/12 h
Ofloxacina	5 a 7 mg/kg	c/12 h
Fluoroquinolonas de tercera y cuarta generación en caso de resistencia a los macrólidos		

 se prezintă la nou-născuți care dezvoltă frecvent conjunctivită, dar manifestările pulmonare pot apărea de la cinci zile până la șase luni (în medie, de la trei săptămâni la trei luni). De obicei, aceștia sunt afebrili, dar în cazuri severe, febra poate fi mare. Există tuse, rinoree și semne ușoare până la severe de detresă respiratorie. Radiografia toracică arată zone de pneumonită, iar hemoleucograma completă indică frecvent eozinofilie.

SARS. Începe cu simptome nespecifice în primele 10 până la 15 zile după expunere. Febră care durează mai mult de 24 de ore, peste 38 °C și adesea până la 40 °C; frisoane, dureri de cap și dureri musculare. Alte manifestări pot include dureri în gât, greață și vărsături. Ulterior, se dezvoltă o tuse seacă, neproductivă și dificultăți de respirație cu insuficiență respiratorie. De asemenea, pot apărea diaree, dureri abdominale, dureri în piept și transpirații.

În ceea ce privește metapneumovirusul uman, simptomele încep cu coriză, rinoree și tuse, afectând frecvent urechea medie. Se manifestă adesea ca bronșiolită și este imposibil de distins de infecția cu VSR, dar spre deosebire de VSR, se prezintă mai des ca pneumonie, chiar și cu focare multiple, febră mare, tuse persistentă și detresă respiratorie crescută care necesită terapie intensivă. Se prezintă cel mai frecvent la sugari, deși poate apărea și la adolescenți, adulți și vârstnici. Radiografiile toracice sunt rareori concludente clinic, deoarece pot arăta fie un model interstițial, fie unul pneumonic.

5.1 Diferențele dintre pneumonia tipică și atipică

Tabelul 45-1 evidențiază unele dintre diferențele comparative în pneumonie. Vezi și bibliografia.

6. DIAGNOSTIC

Izolarea germenului din secrețiile respiratorii, exudatul faringian, aspiratul traheal, expectorație și biopsia pulmonară nu este ușor de obținut, deși în unele cazuri poate fi standardul de aur, în funcție de boală.

Determinarea anticorpilor specifici prin fixare a complementului, hemaglutinare indirectă, ELISA, imunofluorescență și aglutinare cu latex are o valoare limitată pentru medici în cazurile acute și este mai utilă în cazurile cu evoluție subacută sau cronică. Prin urmare, se recomandă obținerea unei noi probe de ser pentru a verifica o creștere a anticorpilor dacă suspiciunea este mare.

În unele cazuri, imunofluorescența pentru detectarea antigenelor virale și bacteriene poate fi foarte utilă. PCR și ELISA sunt de obicei foarte utile dacă sunt disponibile.

Mai ales atunci când se suspectează o infecție cu Mycoplasma pneumoniae *, culturile* ar trebui solicitate pe medii speciale, cum ar fi agar îmbogățit cu arginină și glucoză. În ciuda acestui fapt, acestea sunt adesea negative, deoarece aceste organisme sunt dificil de crescut chiar și pe medii specializate. Din acest motiv, în aceste cazuri se preferă imunofluorescența indirectă, radioimunotestul (RIE), aglutinarea particulelor (PA) și, în special, imunotestul enzimatic (EIA). Acesta din urmă este cel mai utilizat, deoarece detectează cantități mici de anticorpi. Pentru diagnosticul *Chlamydia pneumoniae,* culturile sunt mai complicate din cauza dificultății de a cultiva organismul, dar, având în vedere capacitatea sa intracelulară, obținerea antigenului din plămâni este extrem de dificilă. Prin urmare, se preferă determinarea anticorpilor IgM folosind microimunofluorescența. Creșterea se observă începând cu a treia săptămână după debutul bolii. O creștere de patru ori a titrurilor ar trebui considerată pozitivă. Diagnosticarea infecțiilor virale este adesea complicată, în special în cazul culturilor, deoarece acestea nu sunt disponibile în mod obișnuit în majoritatea instituțiilor și sunt costisitoare și consumatoare de timp. Studiile serologice sunt în general mai sensibile și mai economice, cum ar fi imunotestul enzimatic, care este în prezent foarte util, precum și imunofluorescența indirectă. PCR este adesea extrem de util, dar costisitor și dificil de accesat pentru majoritatea instituțiilor medicale.

7. TRATAMENT

Medicamentele prezentate în Tabelul 45-2 pot fi utilizate în cazurile de pneumonie bacteriană atipică.

LITERATURĂ

Arraytston JT. Infecții cu *pneumonie cu chlamydia* (TWAR) la copii. *Pediat Infect Dis J* 1994;13(8):675-684.

Pneumonie atipică la copii. *Indian Pediatrics.* 2002;39:259-266.

Bahamondes A, Luschinger V, Díaz Claudio. Metapneumovirusul uman P75 în infecțiile respiratorii inferioare la sugari și preșcolari.

Copii cu boli respiratorii asociate cu metapneumovirus în Hong Kong. *Emerg Infect Dis* 2003; vol. 9.

Flack G, Genarpe J, Gnarpe H. Prevalența *Chlamydia pneumoniae* la copiii sănătoși și la copiii cu infecții ale căilor respiratorii. *Pediat Infect Dis J* 1997;16:549-54.

Grove Village, IL. Academia Americană de Pediatrie, 2003;235-237.

Likitnicul S, Nuntapisud P, Prappal N. Neumonía adquirida en la comuni dad por *C. pneumoniae. Pediat Inf Dis J,* 2003;749:50.

Loens K, *și alții.* Evaluarea diferitelor tehnici de amplificare a acidului nucleic pentru detectarea *Mycoplasma, Chlamydia* și *Legionella* sp în pneumonia dobândită prin infecții respiratorii. *Microbiol Methods,* 2008.

Luchsinger V, Escoba C, Avendaño L. Detectarea metapneumovirusului uman la copiii spitalizați pentru infecții respiratorii acute în Santiago, Chile. *Rev Chilena Infect,* 2005;133:1059-1064.

Martínez Ma, Kogan R, Rojas P, Rubilar Vidal R, *și alții.* Diagnosticarea *Chla mydia pneumoniae* în pneumonia dobândită în comunitate la copii din Chile. *Rev Chilena Infect,* 2002;22(5):251.

Pickering LK, ed. Infecția cu chlamidie. Cartea roșie. *Amer Acad Pediat* 2003.

Raulinson WD, Waliuzzaman Z, Carter IN, Belessis YC, Gilbert KW, Morton JR. Exacerbări ale astmului la copii asociate cu infecția cu rinovirus, dar nu și cu metapneumovirus uman. *J Infect Dis,* 2003;187:1314-18.

Rowrsing Sosa G, *și alții. Chlamydia trachomatis* este o cauză a conjuncțiilor neonatale la sugarii olandezi. *Pediatrics,* 2008;12(2):221-6.

Sanchez GJ, Maragrega JL, Rivera CAE, Gil CF *și alții.* Seropozitivitatea la *Chla mydia pneumoniae și* asocierea acesteia cu bolile cardiovasculare. *RevMexPatol Clin,* 2000;47(1):4-12.

Williams J, Harris P, Tollefson S, *și alții.* Metapneumovirusul uman și bolile tractului respirator inferior la sugari și copii altfel sănătoși, *New Engl J Med,* 2004;350:443-50.

CAPÍTULO 46

Pneumonia la pacienții cu SIDA

Dr. Jorge Quian / Dr. Gerardo del Carmen Palacios Saucedo

Conținut

- 1. Istoric
- 2. Sinonimie
- 3. Definiție
- 4. Epidemiologie
- 5. Etiologie
- 6. Patogeneză
- 7. Fiziopatologie
- 8. Tablou clinic
- 9. Diagnostic
  - 9.1 Diagnosticul infecției cu HIV
  - 9.2 Diagnosticul pneumoniei la copilul cu HIV
  - 9.3 Diagnostic de laborator
  - 9.4 Diagnostic radiologic
  - 9.5 Diagnostic prin metode invazive
  - 9.6 Diagnostic histopatologic
- 10. Diagnostic diferenţial
- 11. Complicații
- 12. Prognoză
- 13. Tratament
- 14. Prevenirea și vaccinurile
  - 14.1 Imunizări la copiii infectați cu HIV/SIDA
- 15. Concluzii
- Literatură

1. ISTORIE

Primele cazuri de copii cu SIDA au fost raportate în Statele Unite în 1982. În Mexic, primul caz a fost descris în 1985 la Spitalul de Copii și publicat în 1986. La mai bine de 20 de ani de la primul caz raportat de SIDA la copii, evoluția bolii s-a schimbat semnificativ. Disponibilitatea unor tratamente extrem de eficiente a transformat-o dintr-o boală rapid progresivă și fatală într-una cu un model de supraviețuire prelungit și o calitate a vieții mai bună pentru pacienții pediatrici. În prezent, HIV/SIDA constituie o pandemie globală a copiilor, cu 39,5 milioane de persoane care trăiesc cu HIV în întreaga lume, dintre care 2,3 milioane au sub 15 ani, potrivit UNAIDS (2006). Complicațiile pulmonare au reprezentat o problemă gravă și frecventă la copiii cu SIDA încă de la începutul pandemiei, în special în țările în curs de dezvoltare, deoarece pneumonia afectează majoritatea pacienților cu SIDA și este una dintre cele mai frecvente afecțiuni care definesc existența SIDA.

2. SINONIMIE

imunodeficienței dobândite , mai cunoscut sub numele de SIDA, este cauzat de virusul imunodeficienței umane, *cunoscut și sub numele de* HIV .

3. DEFINIŢIE

„Pneumonia la pacientul cu SIDA” este procesul inflamator al țesutului pulmonar cauzat de microorganisme oportuniste care atacă pacientul infectat cu HIV și care este imunosupresat.

4. EPIDEMIOLOGIE

În 2006, 39,5 milioane de persoane din întreaga lume trăiau cu HIV/SIDA, dintre care 2,3 milioane erau copii. Numai în 2006, au fost raportate 4,3 milioane de cazuri noi, dintre care 530.000 au fost la persoane sub 15 ani. Mortalitatea legată de HIV/SIDA a crescut la nivel global, cu 2,8 milioane de decese numai în 2005, dintre care 380.000 au fost la persoane sub 15 ani. În 2006, au fost raportate 2,9 milioane de decese, cu un număr similar de decese în rândul copiilor sub 15 ani ca în anul precedent. În Mexic, începând cu noiembrie 2006, au fost raportate un total de 182.000 de cazuri, dintre care 2.605 au fost la persoane sub 15 ani (2,4% din totalul cazurilor). Numai în același an, au fost înregistrate 5.102 cazuri noi. Din totalul cazurilor din Mexic, 83% au fost

bărbați și 17% femei.

Aceste femei prezintă un risc de până la 40% de a transmite HIV perinatal copiilor lor. Cu toate acestea, metodele de diagnostic actuale și, în special, utilizarea profilaxiei antiretrovirale în timpul sarcinii sau la începutul nașterii, au redus această rată de transmitere la mai puțin de 2% (Tabelul 46-1).

Infecțiile tractului respirator se numără printre cele mai frecvente complicații la copiii cu SIDA, inclusiv otita medie acută și cronică, sinuzita și pneumonia, printre altele. Înainte de a fi disponibile tratamente antiretrovirale eficiente, majoritatea copiilor infectați cu HIV au început să prezinte manifestări clinice legate de SIDA în primul an de viață, iar aproape jumătate dintre ei au făcut acest lucru cu pneumonie *cu Pneumocystis jiroveci* (fosta *P. carinii).* Complicațiile pulmonare la copiii cu SIDA sunt frecvente, afectând majoritatea pacienților și fiind adesea prima manifestare a sindromului. De fapt, 65% dintre patologiile care definesc prezența SIDA sunt infecțiile pulmonare. Aceste infecții sunt, de asemenea, principala cauză de morbiditate și mortalitate la pacienții cu HIV/SIDA din țările în curs de dezvoltare. În general, pneumonia *cu Pneumocystis jiroveci* a apărut la 7 până la 20% dintre copiii infectați cu HIV înainte de implementarea profilaxiei primare universale cu trimetoprim-sulfametoxazol. În ceea ce privește pneumoniile bacteriene cauzate de agenți patogeni comuni, pacienții cu HIV/SIDA prezintă un risc de 100 de ori crescut de *infecții invazive cu S. pneumoniae,* inclusiv pneumonie. O altă complicație pulmonară asociată etiologic cu o cauză infecțioasă (virusul herpes uman 8) este pneumonia interstițială limfoidă (LIP), care se prezintă mai târziu și apare la aproximativ 25% dintre copiii cu SIDA.

5. ETIOLOGIE

Sindromul imunodeficienței dobândite (SIDA) este cauzat de două tipuri de virusuri, virusurile imunodeficienței umane (HIV) tipurile 1 și 2. Tipul 1 este cel mai frecvent. HIV-2 este limitat la unele regiuni din Africa de Vest. HIV este un virus ARN cu sens pozitiv care aparține familiei

Tabelul 46-1. Categorii de transmitere a HIV/SIDA în Mexic până în noiembrie 2006

Categorii	*Procentaje*
Sexual	92,3
Homosexual	46,7
Heterosexual	45,6
Sânge	5.1
Transfuzie	3.3
Hemofilic	0,4
Donator	0,5
Medicamente intravenoase	0,9
Expunerea ocupațională	< 0,1
Perinatal	23 de ani
Alte medicamente/homodromice	0,3
Este necunoscut	36,6

Sursa: Registrul Național de Cazuri de SIDA (categorii de transmitere, 15 noiembrie 2006). Categoria „necunoscut" a fost exclusă din calculele procentuale; cu toate acestea, această cifră este prezentată pentru a ilustra magnitudinea acesteia.

HIV aparține familiei Lentiviridae . Este un virus închis de o nucleocapsidă ce conține două catene de ARN, copii multiple ale polimerazei (transcriptază inversă) și enzimei integrază și două molecule de ARNt. Glicoproteina gp120 de pe suprafața virusului recunoaște receptorii CD4 de pe diverse celule, inclusiv limfocitele T helper CD4+, macrofagele și celulele gliale. Selectivitatea pentru infectarea limfocitelor T CD4+ și ciclul de replicare litică al HIV sunt cauzele principale ale imunosupresiei mediate celular de care suferă pacienții. Această imunosupresie predispune, de asemenea, pacienții la infecții oportuniste.

Infecțiile respiratorii oportuniste care complică boala copiilor cu SIDA includ pneumonia cauzată de *P. jiroveci, S. pneumoniae, H. influenzae* și tuberculoză. Spre deosebire de - pacienții adulți, infecțiile respiratorii acute cauzate de agenți patogeni comuni sunt frecvente la copii, dar tind să fie cronice și mai severe, cum ar fi otita medie supurativă, sinuzita și pneumonia. Cu toate acestea, pot fi implicate și alte microorganisme și patologii, cum ar fi *P. aeruginosa, S. aureus,* bacili gram-negativi și *Histoplasma capsulatum.*

citomegalovirus (CMV), pneumonie interstițială limfoidă (LIP) și

- Pacienți cu eșec terapeutic pentru AR.

I Cuadro 46-2. Microorganismos causantes de enfermedades respiratorias en pacientes con sida

Comunes	*De frecuencia moderada*	*Raros*
P. jiroveci	*P. aeruginosa*	Neumonía intersticial linfoidea (NIL)
S. pneumoniae	*S. aureus*	*Cryptosporidium*
H. influenzae	*Aspergillus* sp	*Legionella* sp
Tuberculosis	*H. capsulatum*	*Toxoplasma gondii*
	Bacilos gramnegativos	*Mycobacterium avium* (MAC)
	Citomegalovirus	

Mycobacterium avium (Tabelul 46-2).

6. PATOGENIE

Virusul imunodeficienței umane (HIV), agentul cauzator al SIDA, este un retrovirus ARN cu sens pozitiv din *familia Lentiviridae.* Este un virus citopatic cu diametrul de aproximativ 100 nm, acoperit de o membrană lipidică, care transportă proteina gp160 (compusă din glicoproteinele gp41 și gp120). Principalul receptor al virusului în celulă este molecula CD4 a limfocitelor T helper. Genomul viral este similar cu cel al altor retrovirusuri în structura sa de bază, cu trei regiuni principale, *gag, env* și *pol,* care codifică proteine structurale sau enzime virale. Regiunea *env* codifică glicoproteinele care sunt exprimate pe membrana celulară și, în cele din urmă, pe învelișul virionului (gp120 și gp41). Gena *gag* codifică proteinele p7, p17, p25 și p9, iar regiunea *pol* codifică transcriptaza inversă (p51 sau p66), proteazele și enzima integrază. La microorganisme precum *P. jiroveci,* mecanismul său de transmitere nu este bine înțeles, dar ajunge la alveole, unde aderă la suprafața celulelor epiteliale și începe să se replice în interiorul alveolelor. La pacienții imunocompetenți, se manifestă ca o infecție asimptomatică sau cu simptome respiratorii ușoare. Cu toate acestea, atunci când acest lucru apare la pacienții pediatrici imunosupresați, infecția se poate prezenta cu manifestări mai pronunțate, fie acute, fie cronice, cu pneumonită alveolară difuză și prezența exudatului și a edemului interstițial, care ulterior progresează către o fază proliferativă cu regenerarea epiteliului alveolar, inflamație interstițială și fibroză.

7. FIZIOPATOLOGIE

Infecția cu HIV la copii este cauzată în principal de transmiterea de la mamă la copil; deși aceasta poate apărea înainte, în timpul sau după naștere, transmiterea are loc cel mai frecvent la sfârșitul sarcinii sau în timpul travaliului. Infecțiile oportuniste sunt frecvente la pacienții copii infectați cu HIV și apar în trei scenarii:

- Pacienți care nu primesc terapie antiretrovirală de înaltă activitate (HAART).
- Pacienți care urmează o reconstituire imună după inițierea terapiei antiretrovirale (RA).

Pacienții care nu primesc terapie antiretrovirală (ART) se află în stări mai severe de imunosupresie, ceea ce îi face mai susceptibili la infecții oportuniste semnificative. Reconstituirea imună la pacienții pediatrici cu HIV/SIDA este în general lentă, dar poate duce la apariția unor manifestări clinice nedetectate anterior. La majoritatea pacienților pediatrici cu eșec virologic, cauza este de obicei aderența slabă la tratament. Dacă această problemă nu este abordată, replicarea virală în aceste situații duce la imunosupresie severă. Fără tratament antiretroviral, aproximativ 50% dintre copiii cu infecție cu HIV prezintă semne clinice de SIDA în primul an de viață, de obicei prezentând o deteriorare rapidă în comparație cu pacienții adulți cu SIDA. La adolescenți și adulți, HIV dezvoltă un stadiu viremic precoce care se manifestă în 50% până la 70% din cazuri ca simptome asemănătoare gripei sau mononucleoză infecțioasă. Aceste simptome dispar la scurt timp după aceea, datorită dezvoltării unui răspuns umoral și celular care duce la o scădere a încărcăturii virale. Ulterior, tropismul HIV pentru celulele care exprimă molecula CD4 la suprafața lor va duce la o replicare lentă și progresivă în cadrul acestor celule, ducând în cele din urmă la o stare de imunosupresie.

8. TABLOUL CLINIC

Deși manifestările clinice variază foarte mult, infecțiile oportuniste prezintă, în general, un număr scăzut de limfocite CD4+ la niveluri de imunosupresie severă (Tabelul 46-3). Majoritatea complicațiilor

Infecțiile oportuniste la copiii cu HIV/SIDA, inclusiv infecțiile pulmonare, corespund infecției primare cu microorganismul cauzator și, prin urmare, au, în general, o evoluție acută și severă. Deoarece copiii care au dobândit infecția cu HIV perinatal nu au avut timp să fie expuși la microorganisme care stabilesc o perioadă de latență, aceștia dezvoltă frecvent infecții cu microorganisme care sunt frecvente în copilărie, dar cu o evoluție mai pronunțată. În schimb, la adolescenți și adulți, infecțiile oportuniste corespund, în general, reactivării unei infecții care anterior a stabilit o perioadă de latență. Manifestările care definesc diferitele categorii clinice ale infecției cu HIV la copii sunt foarte diverse și sunt prezentate în Tabelul 46-4, care evidențiază afecțiunile respiratorii incluse în fiecare categorie.

sunt predispuși la infecții multiple , inclusiv boli respiratorii, care reprezintă aproximativ 65% din patologiile care complică afecțiunea acestor pacienți.

Cuadro 46-3. Categorías inmunológicas de la infección por VIH en niños menores de 13 años de edad (CDC, 1994-2001)

	< 1 año		*1 a 5 años*		*6 a 12 años*	
Categoría inmunológica	*Núm. CD4+*	*% CD4+*	*Núm. CD4+*	*% CD4+*	*Núm. CD4+*	*% CD4+*
Sin inmunosupresión	>1 500	>25	>1 000	>25	>500	>25
Inmunosupresión moderada	750-1 499	15-24	500-999	15-24	200-499	15.24
Inmunosupresión grave	<750	<15	<500	<15	<200	<15

Deși tabloul clinic în aceste cazuri este foarte variabil, majoritatea copiilor infectați cu HIV care nu primesc tratament antiretroviral încep să prezinte manifestări clinice în primul an de viață, iar aproximativ jumătate dintre aceștia prezintă *pneumonie cu Pneumocystis jiroveci.* Pneumonia *cu P. jiroveci* apare de obicei la copiii sub un an, cu o incidență maximă între trei și patru luni. În timp ce aceste cazuri se pot prezenta cu manifestări rapid progresive, inclusiv deteriorare respiratorie, sau lent și insidios cu tuse și febră, majoritatea cazurilor se prezintă cu febră și tahipnee; tusea variază în severitate. Auscultația este de obicei normală, iar constatările radiografiei toracice pot varia de la un model interstițial și alveolar până la opacifiere completă în câteva ore sau zile. În schimb, pacienții cu infecție pulmonară asociată cu *Aspergillus* încep cu o tuse seacă care ulterior devine productivă,

Cuadro 46-4. Categorías clínicas de la infección por VIH en niños menores de 13 años de edad (CDC, 1994-2001). Se remarcan las condiciones respiratorias incluidas en cada categoría

N: No sintomático Sin signos ni síntomas de infección por VIH, o una condición de la categoría A	**A:** Síntomas leves Una o más de las siguientes, pero ninguna de las categorías B o C: Linfadenopatía a 0.5 cm en más de dos sitios Hepatomegalia Esplenomegalia Dermatitis Parotiditis Infecciones recurrentes de vías aéreas superiores, sinusitis u otitis
B: Síntomas moderados Anemia <8, neutropenia <1000 o trombocitopenia <100 000 persistente >30 días Meningitis bacteriana, neumonía o sepsis Candidiasis bucofaríngea >2 meses en niños >6 meses Miocardiopatía Infección por CMV en >1 mes Diarrea crónica o recurrente; hepatitis. Estomatitis recurrente por virus del herpes simple (>2 episodios en 1 año) Bronquitis, esofagitis, neumonitis después del mes de edad Herpes zoster: 2 episodios o >1 dermatoma Leiomiosarcoma Nocardiosis Fiebre persistente >1 mes Toxoplasmosis antes del primer mes de edad Varicela complicada Neumonía intersticial linfoidea (NIL)	**C:** Síntomas graves Dos infecciones bacterianas importantes en dos años (sepsis, neumonía, meningitis, infección osteoarticular, abscesos [excluyendo OM, piel, mucosas y asociados a catéteres]) Candidiasis esofágica, traqueal, bronquial o pulmonar; coccidioidomicosis diseminada Criptococosis extrapulmonar Criptosporidiasis o infección por isospora >1 mes Citomegalovirus por: >1 mes en hígado, bazo o ganglios linfáticos Encefalopatía de etiología desconocida Déficit motor simétrico adquirido Histoplasmosis extrapulmonar o diseminada Sarcoma de Kaposi Linfoma cerebral primario o linfoma no Hodgkin Enfermedad por *Mycobacterium tuberculosis* diseminada o extrapulmonar Neumonía por *Pneumocystis jiroveci* Leucoencefalopatía multifocal progresiva Salmonelosis recurrente Síndrome de desgaste: pérdida de peso >10%, diarrea crónica y fiebre documentada por más de 30 días, sin causa aparente

mucopurulentă și chiar hemoptizie, însoțită de febră persistentă sau recurentă . Pneumonia interstițială limfoidă (LIP) este un proces cronic caracterizat prin hiperplazie nodulară limfoidă în țesutul interstițial pulmonar. Tabloul clinic este lent și insidios, cu tuse, tahipnee și hipoxemie ușoară până la moderată, sunete pulmonare normale și uneori manifestări de hipoxemie cronică, cum ar fi senzația de hibă în degete. Deși *Streptococcus pneumoniae* este cel mai frecvent agent bacterian cauzator al pneumoniei dobândite în comunitate, copiii cu HIV/SIDA și pneumonie pneumococică prezintă adesea bacteriemie și, prin urmare, manifestări clinice de toxicoinfecție și progresie rapidă a bolii. Cazurile de *pneumonie cu Legionella* prezintă un tablou clinic compatibil cu pneumonia atipică, alături de manifestări extrapulmonare.

Radiografia toracică arată de obicei infiltrate lobare. Tratamentul este similar cu cel utilizat în cazul altor agenți care cauzează pneumonie afebrilă la sugari sau pneumonie atipică primară (macrolide, levofloxacină).

9. DIAGNOSTIC

9.1 Diagnosticul infecției cu HIV

Diagnosticul infecției cu HIV dobândite perinatal la nou-născuți și copii sub 18 luni poate fi stabilit prin mai multe metode. De obicei, este vorba despre un copil al unei mame seropozitive, ceea ce stabilește un diagnostic de expunere la HIV sau categoria E. Diagnosticul infecției cu HIV la acești copii se confirmă sau se infirmă folosind teste virologice. Cel mai sensibil și specific test este detectarea genomului viral integrat în celulele infectate prin PCR ADN. Se poate utiliza și PCR ARN calitativ, dar deoarece detectează genomul viral liber în plasmă, are dezavantajul că poate deveni negativ din cauza tratamentului antiretroviral instituit ca măsură profilactică la toți nou-născuții expuși.

Dacă aceste teste nu sunt disponibile , încărcătura virală (VL) poate fi măsurată utilizând un test ARN-PCR cantitativ. În acest caz, încărcăturile virale scăzute au o valoare diagnostică redusă; dimpotrivă, încărcăturile virale mari, peste 10.000 de copii/ml de plasmă, au o valoare predictivă ridicată. Cu toate acestea, trebuie reținut că măsurarea VL a fost concepută pentru a evalua prognosticul și răspunsul la tratament.

Se recomandă efectuarea a trei teste virologice la intervale de aproximativ două luni. Dacă unul dintre teste este pozitiv, acesta trebuie repetat după o săptămână, iar dacă ambele sunt pozitive, se stabilește diagnosticul de infecție cu HIV. Totuși, dacă toate cele trei teste sunt negative și copilul are sub 18 luni, caz în care detectarea anticorpilor ELISA poate corespunde anticorpilor materni transferați copilului prin placentă, pacienta trebuie monitorizată și i se va administra un alt test ELISA la vârsta de 12 luni. Dacă acest test este negativ, infecția este exclusă, dar dacă este pozitiv, pacienta trebuie monitorizată în continuare până la vârsta de 18 luni. Dacă testul ELISA este negativ în acest moment, infecția este exclusă, dar dacă este pozitiv, diagnosticul de infecție cu HIV este confirmat, deoarece prezența anticorpilor HIV la această vârstă corespunde anticorpilor proprii ai copilului.

9.2 Diagnosticul pneumoniei la copilul cu HIV

La orice pacient cu suspiciune de pneumonie, trebuie efectuată o evaluare completă, inclusiv radiografie toracică, hemoculturi, hemoleucogramă completă, analiză a gazelor sanguine arteriale și cultură din materialul disponibil, cum ar fi sputa, sputa indusă, lichidul pleural etc. Pentru diagnosticarea acestor boli sunt disponibile atât metode invazive, cât și neinvazive; deși la pacienții imunocompromiși este dificil să se pună un diagnostic pe baza metodelor neinvazive, este necesară utilizarea acestora pentru a realiza un studiu complet.

9.3 Diagnostic de laborator

La pacienții cu HIV/SIDA și pneumonie, mai multe teste de laborator sunt utile nu numai pentru a stabili sau confirma diagnosticul acestei complicații, ci și pentru a determina cauza acesteia. La pacienții cu pneumonie, hemoleucograma completă poate evidenția constatări sugestive pentru un răspuns inflamator, cum ar fi leucocitoza sau leucopenia.

Pacienții cu pneumonie cu *Pneumocystis jiroveci* prezintă de obicei hipoxemie rapid progresivă, scăderea presiunii parțiale a oxigenului (PaO_2), gradient alveolo-arterial crescut de oxigen ($p[Aa]O_2$) și hipercapnie. Acești pacienți prezintă, de asemenea, niveluri serice crescute de lactat dehidrogenază (LDH > 1.000 UI/dL). Cel puțin două hemoculturi trebuie obținute de la toți pacienții cu pneumonie. Sunt disponibile următoarele metode de diagnostic microbiologic:

- *Frotiu umed.* Căutare directă a drojdiilor, paraziților și altor agenți patogeni în secrețiile respiratorii și alte probe. O montare umedă folosind hidroxid de potasiu (KOH) permite observarea directă a drojdiilor și hifelor diferitelor ciuperci.
- *Colorații fluorescente.* Colorații care utilizează anticorpi conjugați cu fluoresceină pentru detectarea unor microorganisme, cum ar fi *Chlamydia trachomatis , Chlamydia pneumoniae, B. pertussis,* virusuri, ciuperci și anumiți paraziți.
- *Anticorpii fluorescenți* preparați împotriva **Candida * sp.* pot fi utilizați pentru a detecta aceasta și alte ciuperci asemănătoare drojdiei în *stratul leucocitar* al probelor de sânge de la copii imunocompromiși cu boli respiratorii la care se suspectează implicarea fungică. Un kit de imunofluorescență directă care utilizează anticorpi monoclonali pentru a detecta **P. jiroveci* este disponibil pentru uz clinic.*

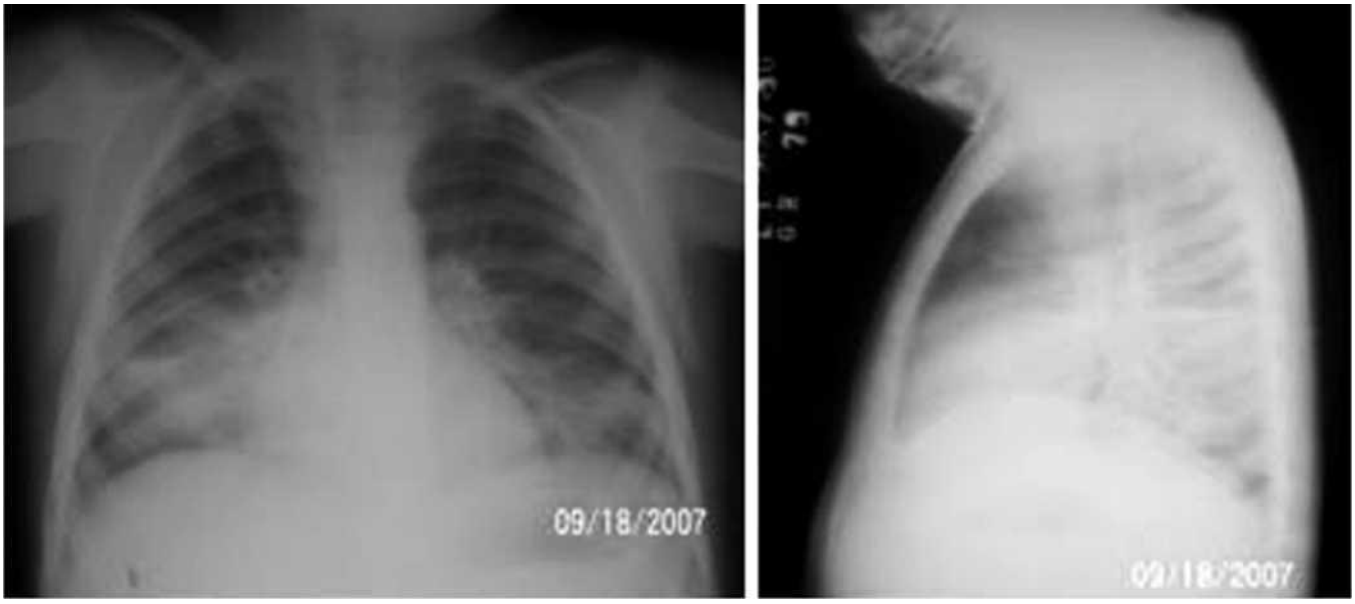


Fig. 46-1. Vederi PA și laterale ale toracelui. Opacitate slab definită cu bronhografie cu aer în lobii inferiori stâng și drept, acesta din urmă delimitat de fisura majoră. *Diagnostic:* pneumonie alveolară bilaterală la un copil hemofil în vârstă de șase ani cu SIDA. (Imagine oferită de Dr. José Antonio Castañeda González, radiolog la UMAE, Spitalul de Specialități Nr. 25, IMSS.)

- *Coloraţia cu Calcofluor alb este o metodă simplă și sensibilă pentru detectarea levurilor la pacienții imunocompromiși cu afecțiuni respiratorii, unde se suspectează prezența* ciupercilor asemănătoare levurilor, cum ar fi *Candida* și Histoplasma. Poate fi aplicată pe *stratul leucocitar* al unei probe de sânge cu sensibilitate și specificitate ridicate.

9.4 Diagnostic radiologic

Constatările radiografice la copiii cu HIV/SIDA și pneumonie - sunt variabile. Acestea pot varia de la un model interstițial și alveolar până la opacifiere completă, revărsate, necroză și modele nodulare, care se pot dezvolta în câteva ore sau zile în cazurile de pneumonie *cu Pneumocystis jiroveci* . *În* pneumoniile *cu Aspergillus* au fost descrise modele interstițiale localizate, micronodulare sau macronodulare, cu progresie rapidă. În cazurile de pneumonie cu *Cryptococcus neoformans* și *Histoplasma capsulatum* , se observă imagini difuze cu modele nodulare. În schimb, în pneumonia interstițială, se observă un model reticulonodular cu o ușoară creștere a contrastului peribronșic (Fig. 46-1 până la 46-3).

9.5 Diagnostic prin metode invazive

proveer información inmediata y específica de los microorganismos causantes; sin embargo, por ser procedimientos

Fig. 46-2. Radiografía anteroposterior de tórax que muestra pequeñas opacidades múltiples, más abundantes en el segmento anterior del lóbulo superior derecho en donde además se encuentra un neumatocele. Se sospechó neumonía estafilocócica con formación de

Recoltarea de probe prin bronhoscopie, puncție percutanată, chirurgie toracoscopică deschisă sau toracoscopie poate oferi specimene utile pentru studii microbiologice, ceea ce poate - permite un diagnostic mai precoce și stabilirea abordării terapeutice specifice necesare pentru fiecare caz. O altă procedură utilă este recoltarea de lichid pleural prin toracenteză pentru pneumonia complicată de revărsat pleural. Obținerea de țesut pulmonar prin puncție percutanată, chirurgie toracoscopică deschisă sau toracoscopie poate...

Fig. 46-3. Radiografie toracică și radiografie toracică laterală care prezintă o opacitate fără bronhograme cu aer, ocupând segmentul apicoposterior al lobului superior stâng. Diagnosticul histologic de pneumonie *cu Toxoplasma a fost stabilit* la un copil cu imunocompromisie severă. (Imagine furnizată de Dr. José Antonio Castañeda González, radiolog la UMAE, Spitalul de Specialități Nr. 25, IMSS.)

Procedurile invazive ar trebui luate în considerare doar în cazuri speciale, cum ar fi la copilul în stare critică la care un diagnostic specific este de importanță imediată pentru ghidarea tratamentului, la copilul cu deteriorare progresivă sau la copilul cu răspuns imun slab și progresie a procesului infecțios.

În diagnosticul de *P. jiroveci,* este indicată *bronhoscopia cu lavaj bronhoalveolar utilizând un bronhoscop flexibil* ; cu toate acestea, *biopsia deschisă* și *biopsia transbronșică* sunt metode de diagnostic mai sensibile și specifice; sensibilitatea și specificitatea culturilor cantitative cu acest proces, atunci când sunt prelevate cu o tehnică adecvată, cu valori prag de 10^4 ufc/ml, variază de la 72 la 100%, respectiv de la 69 la 100%.

9.6 Diagnostic histopatologic

Biopsia și examinarea histopatologică a unei probe de țesut pulmonar pot fi singura modalitate de a ajunge la diagnosticul etiologic al pneumoniei la pacienții cu SIDA. Ocazional, etiologia procesului pneumonic este determinată doar prin examinare microscopică la autopsie (Fig. 46-4; vezi insertul color).

10. DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

La pacienții cu SIDA și pneumonie infecțioasă, neoplasmele pulmonare primare și metastatice, hemoragia pulmonară și edemul pulmonar acut, printre altele, trebuie luate în considerare în diagnosticul diferențial. Diagnosticul diferențial între diferitele cauze ale pneumoniei la acești pacienți se stabilește pe baza tabloului clinic și a vârstei, precum și a studiilor paraclinice discutate în secțiunea 9 despre diagnostic.

11. COMPLICAȚII

Din cauza stării imunosupresive caracteristice stadiilor avansate ale bolii, acești pacienți prezintă frecvent simptome mai severe, care se pot manifesta ca revărsat pleural, empiem și necroză cu formarea de pneumatocel. Procesul infecțios se poate răspândi local, de exemplu, în cazul osteomielitei costale, sau se poate răspândi hematogen și poate provoca complicații în alte locuri.

12. PROGNOZĂ

Rata de supraviețuire a copiilor născuți cu HIV a crescut - semnificativ datorită managementului cuprinzător, accesului la tratament și profilaxiei precoce. Cu toate acestea, în diferite regiuni ale lumii, HIV/SIDA continuă să aibă rate ridicate de morbiditate și mortalitate, așa cum este cazul în multe țări africane. Deși mortalitatea a fost redusă și ratele de supraviețuire au crescut substanțial la copiii infectați cu HIV datorită disponibilității terapiei antiretrovirale (ART), există o variabilitate considerabilă în ceea ce privește supraviețuirea pacienților pediatrici. Aceasta este influențată de factori externi, cum ar fi aderența la tratament, sprijinul și îngrijirea părinților și răspunsul individual al fiecărui copil atât la boală, cât și la tratament. Diverse studii estimează că aproximativ 17 până la 25% dintre copiii infectați perinatal mor în primul an de viață.

În general, copiii cu HIV care prezintă pneumonie au un stadiu mai avansat al bolii, ceea ce implică un prognostic mai slab decât la copiii care nu au dezvoltat încă infecții oportuniste. La copiii cu SIDA și pneumonie *cu Pneumocystis jiroveci* , mortalitatea este de 40 până la 60%, iar acest procent crește la cei care prezintă pneumonie fără un diagnostic prealabil de infecție cu HIV. Mortalitatea prin pneumonie cu *Pneumocystis jiroveci* la copiii mai mari este mai mică, deoarece corespunde reactivării unei infecții latente și pentru că aceștia sunt, în general, deja diagnosticați cu infecție cu HIV, ceea ce duce la suspiciunea mai timpurie a unor agenți patogeni oportuniști.

13. TRATAMENT

Tratamentul HIV/SIDA este multidisciplinar, deoarece aceasta este singura modalitate de a atinge obiectivul principal de prelungire a supraviețuirii și îmbunătățire a calității vieții pacienților. În acest scop a fost implementată terapia antiretrovirală extrem de activă (HAART). HAART se bazează pe combinarea a cel puțin trei medicamente pentru a reduce - încărcătura virală (VL), ideal până la niveluri nedetectabile, și pentru a păstra sau restabili funcția imună a pacientului. Realizarea acestui lucru încetinește progresia bolii și, în consecință, prelungește supraviețuirea și îmbunătățește calitatea vieții pacienților. Inițierea timpurie a HAART este crucială la pacienții pediatrici, deoarece VL la copii este ridicată din cauza ratei mari de replicare virală în primii ani de viață. Decizia de a iniția HAART la pacienții pediatrici trebuie să țină cont de categoria clinică și imunologică și de încărcătura virală (Tabelul 46-5).

Tratamentul inițial preferat la pacienții pediatrici include un inhibitor non-nucleozidic al transcriptazei inverse (NNRTI) plus doi inhibitori nucleozidici ai transcriptazei inverse (NRTI). Un al doilea regim, în special în cazul bolilor mai avansate, este combinația dintre un inhibitor de protează (IP) și doi NRTI. Singurul NNRTI disponibil într-o formulă pediatrică este efavirenul. Combinațiile NRTI recomandate includ zidovudină (ZDV) + didanozină (ddI).

ZDV + lamivudină (3TC)

stavudină (d4T) + ddI

Inhibitorii de protează (IP) cu formulări și informații disponibile pentru utilizare la copii sunt: ritonavir (RTV), nelfinavir (NFV) și lopinavir combinat cu doze mici de RTV (LPV/r). Tratamentul unui copil infectat cu HIV cu pneumonie depinde de agentul cauzal suspectat sau confirmat.

Odată confirmat diagnosticul de pneumonie *cu Pneumocystis jiroveci* , principalul agent patogen oportunist în pneumonia la copiii cu HIV/SIDA, medicamentul de elecție este trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX), 20 mg/kg/zi la fiecare 6 ore, administrat intravenos, timp de 14 până la 21 de zile. Acești pacienți ar trebui să primească și prednison, deoarece, deși rezultatele au fost variabile, în majoritatea cazurilor s-a observat un răspuns favorabil. Dacă se suspectează alți agenți patogeni oportuniști, schemele de tratament sunt descrise în Tabelul 46-6.

14. PREVENȚIE ȘI VACCINURI

14.1 Imunizări la copiii cu infecții din cauza HIV/SIDA

Deoarece pacienții HIV-pozitivi sunt foarte susceptibili la infecțiile care pot fi prevenite prin vaccinare și având în vedere disponibilitatea tot mai mare a vaccinurilor, ar trebui acordate prioritate schemelor complete de vaccinare, pe lângă profilaxia pentru cele mai frecvente infecții oportuniste. Toți copiii infectați cu HIV ar trebui să aibă o schemă completă de imunizare, deoarece aceasta va reduce morbiditatea și mortalitatea cauzate de bolile legate de vârstă. Schemele de vaccinare ar trebui administrate în perioadele în care copiii sunt asimptomatici și nu sunt sever imunosupresați, deoarece vaccinurile cu virusuri vii atenuate sunt contraindicate în aceste cazuri. Aceste vaccinuri includ rujeola, oreionul și rubeola (ROR), vaccinul oral antipoliomielitic (OPV), varicela și BCG.

Cuadro 46-5. Recomendaciones para el inicio de TARAA en niños. Guías de manejo antirretroviral de las personas que viven con VIH/sida. CENSIDA, 2007

Edad	*Categoría clínica*	*Categoría inmunológica*	*Carga viral (copias/ml)*	*Recomendaciones*
<12 meses	Sintomático A, B o C	2 o 3	Independientemente del resultado	Iniciar TARAA
	Asintomático	Sin inmunosupresión	Independientemente del resultado	Considerar o diferir TARAA Seguimiento c/3 meses
>12 meses	C	3	Independientemente del resultado	Iniciar TARAA
	B	2	>100 000	Considerar TARAA
	A o N	Sin inmunosupresión	<100 000	Diferir TARAA Seguimiento c/3 meses

Cuadro 46-6. Esquemas de tratamiento para diferentes etiologías de neumonía en pacientes pediátricos con VIH/sida

Etiología	*Tratamiento*
P. jiroveci	Trimetoprim-sulfametoxazol, 20 mg/kg/día c/6 h por 14 a 21 días
S. pneumoniae	Cefotaxima, 100 mg/kg/día c/6 h
Estafilococo	Dicloxacilina, 200 mg/kg/día c/6 h + amikacina, 15 a 20 mg/kg/día c/24 h por 14 a 21 días
Tuberculosis	Isoniazida + rifampicina + piracinamida en dosis convencionales

În ceea ce privește utilizarea profilaxiei antimicrobiene, copiii infectați cu HIV care sunt expuși la pacienți cu boli infecțioase potențial transmisibile pot primi imunizare pasivă. De exemplu, copiilor expuși la varicelă li se poate administra gamaglobulină hiperimună împotriva virusului varicelo-zosterian. Cu toate acestea, în aceste cazuri, se utilizează de obicei aciclovir, care poate întrerupe procesul infecțios sau poate reduce severitatea și durata bolii. De asemenea, trebuie luată în considerare utilizarea profilaxiei împotriva infecțiilor oportuniste, deoarece reduce semnificativ morbiditatea asociată cu acești pacienți. În ceea ce privește pneumonia la acești pacienți, se pot lua în considerare următoarele:

***Profilaxie împotriva* P. jiroveci.** Se recomandă administrarea TMP-SMX tuturor copiilor cu expunere perinatală la HIV, începând cu a patra până la a șasea săptămână de viață, și întreruperea acesteia dacă diagnosticul de HIV este exclus sau continuarea până la vârsta de un an.

Ulterior, dacă se confirmă infecția cu HIV, tratamentul trebuie administrat în funcție de statusul imunitar al pacientului . Aceasta se întâmplă atunci când pacientul se află în categoria imunologică III sau este sever imunosupresat (Tabelul 46-7). În aceste cazuri, trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX), 150 mg/m² s.c./doză (pe baza TMP), trebuie administrat în una până la două doze zilnice, oral, de trei ori pe săptămână (consecutiv sau alternativ).

Profilaxia tuberculozei se recomandă atunci când este prezentă tuberculoza latentă, cu un test cutanat la tuberculină anterior sau recent pozitiv (PPD >5 mm) fără antecedente de tratament sau când a existat un contact anterior cu un caz de tuberculoză activă, indiferent de testul cutanat la tuberculină. Profilaxia se administrează după cum urmează: izoniazidă (HAIN): 10 până la 15 mg/kg/zi, oral, la fiecare 24 de ore, timp de 12 luni sau 20 până la 30 mg/kg/doză de două ori pe săptămână, timp de 12 luni, plus rifampicină: 10 până la 20 mg/kg/zi, oral, la fiecare 24 de ore, timp de 12 luni. Toți copiii expuși trebuie supuși unei evaluări amănunțite pentru a exclude boala.

15. CONCLUZII

Infecțiile tractului respirator sunt unele dintre cele mai frecvente complicații la copiii cu SIDA și includ otita medie acută și cronică, sinuzita și pneumonia, printre altele.

I Cuadro 46-7. Profilaxis recomendadas en pacientes pediátricos con VIH

Microorganismo	*Indicación*	*Profilaxis de elección*	*Esquema alternativo*
P. jiroveci	1) <1 año con infección por VIH 2) Infectados de 1 a 5 años de edad con CD4+ <500/pl Infectados de 6 a 12 años de edad con CD4+ <200/pl	TMP-SMX, 150 mg/m² SC/dosis (con base en TMP) en una dosis diaria PO, tres días a la semana (consecutivos o alternados)	Dapsona en >1 mes, 2 mg/kg/día (máximo, 100 mg), PO o 4 mg/kg por semana (máximo, 200 mg) PO Pentamidina en >5 años en aerosol, 300 mg cada mes
M. tuberculosis	Intradermorreacción a tuberculina (Mantoux) anterior o reciente positiva (>5 mm) o contacto con caso de tuberculosis activa independientemente de la prueba	HAIN: 10 a 15 mg/kg/día c/24 h, PO por 3 meses	HAIN: 20 a 30 mg/kg/dosis dos veces por semana por 12 meses más rifampicina, 10 a 20 mg/kg/día PO c/24 h por 12 meses
Vacunas	Esquemas completos cuando estén asintomáticos y sin inmunosupresión grave		BCG, sarampión, rubéola, parotiditis, poliomielitis oral y varicela están contraindicadas en inmunosupresión intensa

Una dintre cele mai frecvente și grave complicații respiratorii care inițiază simptomele la copiii cu SIDA este *pneumonia cu Pneumocystis jiroveci.*

Alte boli respiratorii oportuniste care complică dezvoltarea copilului cu SIDA includ *S. pneumoniae, H. influenzae,* tuberculoza, histoplasmoza și altele.

Prognosticul pentru un copil infectat cu HIV care are pneumonie este variabil și depinde de cât de repede se pune diagnosticul și se inițiază terapia specifică.

Pentru diagnosticarea pneumoniei și diagnosticul etiologic al acesteia, există mai multe instrumente utile care pot ghida tratamentul într-un mod oportun și specific.

Terapia antiretrovirală extrem de activă a redus mortalitatea și frecvența bolilor oportuniste, a crescut supraviețuirea și a îmbunătățit calitatea vieții copiilor cu HIV/SIDA.

LITERATURĂ

Abrams EJ. Infecții oportuniste și alte manifestări clinice ale bolii HIV la copii. *Pediatr Clin North Am,* 2000;47:79-108.

Brockmann VP, Viviani ST, Peña DA. Complicații pulmonare la copiii cu infecție cu virusul imunodeficienței umane. *Rev Chil Infect,* 2007;24:301-305.

Chearskul S, Chotpitayasunondh T, Simonds RJ *și alții.* Supraviețuirea, manifestările bolii și factorii predictivi timpurii ai progresiei bolii la copiii cu infecție perinatală cu virusul imunodeficienței umane din Thailanda. *Pediatrics,* 2002;110:e25.

Doran TI, Jenson HB. Sindromul imunodeficienței dobândite (SIDA). *Autor:* Jenson HB, Baltimore RS (eds.). Boli infecțioase pediatrice. Principii și practică. Connecticut: Appleton și Lange, 1995:577-627.

Gona P, Van Dyke RB, Williams PL *și alții* . Incidența infecțiilor oportuniste și a altor infecții la copiii infectați cu HIV în era HAART. *JAMA* , 2006;296:292-300.

Graham SM, Gibb DM. Boala HIV și infecțiile respiratorii la copii. *Br Med Bull,* 2002;61:131-150.

Graham SM, Mtitimila EI, Kamanga HS, Walsh AL, Hart CA, Molyneux ME. Tabloul clinic și prognosticul pneumoniei cu Pneumocystis *carinii* la copiii din Malawi. *Lancet* , 2000;355:369-373.

Graham SM. Impactul HIV asupra bolilor respiratorii din copilărie: Diferențe între țările în curs de dezvoltare și cele dezvoltate. *Pediatr Pulmonol,* 2003;36:462-468.

Gutiérrez-Ortiz B, Díaz LX, Coria-Lorenza JJ. Sindromul imunodeficienței dobândite (SIDA). *În:* González-Saldaña N (ed.). Pacientul pediatric infectat. Ghid pentru diagnostic și tratament. Mexic: Editorial Prado, 2007;601-613.

Madhi SA, Venter M, Madhi A *și colab.* Manifestări diferite ale infecțiilor severe ale tractului respirator inferior asociate cu virusul sincițial respirator la copiii infectați și neinfectați cu virusul imunodeficienței umane de tip 1. Pediatr *Infect Dis J,* 2001;20:164-170.

McComsey GA, Leonard E. Complicații metabolice ale terapiei HIV la copii . *AIDS* , 2004;18:1753-1768.

Ministerul Protecției Sociale și Fundația pentru Cercetare și Dezvoltare în Sănătate și Securitate Socială. Ghid pentru gestionarea HIV/SIDA bazat pe dovezi columbiene. Bogotá: Fundația pentru Cercetare și Dezvoltare în Sănătate și Securitate Socială, 2005.

Morales-Aguirre JJ, Villalobos-Acosta CP, Linares-Salas VH, Solís-Ortega AM. Pneumonia *cu Pneumocystis carinii* la copiii infectați cu virusul imunodeficienței umane (HIV). *GacMédMéx,* 2004;140:59-69.

Nunn AJ, Mulder DW, Kamali A, *și alții.* Mortalitatea asociată cu infecția cu HIV-1 pe o perioadă de cinci ani într-o populație rurală din Uganda: Un studiu de cohortă. *Br Med J,* 1997;315:767-771.

Palacios GC, Palafox VL, Alvarez MT, Vazquez G, Miranda G, Muñoz O, So - lorzano F. Răspuns la două scheme terapeutice combinate consecutive cu inhibitori de protează într-o cohortă de copii infectați cu HIV-1. *Scand J Infect Dis,* 2002;34:41-44.

Palacios GC. Tratamentul antiretroviral al infecției cu HIV/SIDA în pediatrie și profilaxie. *În:* Miranda NMG, Solórzano SF, Games EJ (eds.). Ghid practic pentru diagnosticul și tratamentul bolilor infecțioase . Ediția a 2-a. Mexic: Méndez Editores, 2004;537-547.

Palacios-Saucedo GC. Utilitatea laboratorului de microbiologie în pneumologia pediatrică. *În:* Hernández-Alvídrez E, Furuya-Meguro MEY (eds.). Boli respiratorii pediatrice. Mexic: El Manual Moderno , 2002;73-85.

Clinica Pavía-Ruiz N. SIDA de la Spitalul de Copii din Mexic. Lucrările celui de-al 9-lea Congres Național privind HIV/SIDA. Mexic. Disponibil la http://portal.salud.gob.mx/redirector?tipo=0&n_seccion=Boletines&seccion = 2005-12-02_1857.html.

Ruffini DD, Madhi SA. Povara mare a pneumoniei *cu Pneumocystis carinii* la copiii africani infectați cu HIV-1 spitalizați pentru pneumonie severă. *SIDA* , 2002;16:105-112.

Sánchez-Granados JM, Ramos-Amador JT, Fernández-de-Miguel S *și alții* . Impactul terapiei antiretrovirale extrem de active asupra morbidității și mortalității la copiii spanioli infectați cu virusul imunodeficienței umane . *Pediatr Infect Dis J,* 2003;22:863-867.

Ministerul Sănătății. Centrul Național pentru Prevenirea și Controlul HIV/SIDA. CENSIDA, 2007. Ghid de gestionare a antiretrovirală pentru persoanele care trăiesc cu HIV/SIDA. Ediția a 3-a . Mexic: 2007.

Solórzano-Santos F, Gochicoa-Rangel LG, Palacios-Saucedo G, Vázquez-Rosales G, Miranda-Novales MG. Hipertrigliceridemia și hipercolesterolemia la copiii infectați cu virusul imunodeficienței umane tratați cu inhibitori de protează. *Arch Med Res,* 2006;37:129-132.

Grupul de lucru privind terapia antiretrovirală și gestionarea medicală a copiilor infectați cu HIV. Administrația pentru resurse și servicii de sănătate . Institutul Național de Sănătate. Ghiduri pentru utilizarea agenților antiretrovirali în infecția cu HIV pediatrică, octombrie 2006.

Organizația Mondială a Sănătății. Depistarea precoce a infecției cu HIV la sugari și copii. Notă de orientare privind selectarea tehnologiei pentru diagnosticarea precoce a HIV la sugari și copii, 2007. Disponibil la: http://www.who.int/hiv/paediatric/EarlydiagnostictestingforHIVVer_Final_May07.pdf .

Zar H, Hanslo D, Tannenbaum E *și alții.* Etiologia și prognosticul pneumoniei la copiii infectați cu virusul imunodeficienței umane spitalizați în Africa de Sud. *Acta Paediatr,* 2001;90:119-125.

47

Empiema pleurală

Dr. Gerardo del Carmen Palacios Saucedo / Dra. Laura Paola Salas Villar /
Dr. Marciano Prado Pallares

Conținut

- 1. Istorie
- 2. Definiție
- 3. Sinonimie
- 4. Epidemiologie naționale și străine
- 5. Etiologie
  - 5.1 Nou-născut
  - 5.2 Copii mai mari
- 6. Patogeneză
- 7. Fiziopatologie
- 8. Tablou clinic
- 9. Diagnostic
  - 9.1 Laborator
    - 9.1.1 Hemoleucogramă completă
    - 9.1.2 Studii fluide pleural
    - 9.1.3 Studiu citochimic
    - 9.1.4 Colorație Gram
    - 9.1.5 Cultivare
    - 9.1.6 Căutare de antigeni
    - 9.1.7 Hemoculturi
  - 9.2 Radiologic
    - 9.2.1 Radiografie al toracelui
- 10. Diagnostic histopatologic
- 11. Diagnostic diferenţial
- 12. Complicații
- 13. Tratament
  - 13.1 Antimicrobian
    - 13.1.1 Nou-născuți
    - 13.1.2 Sugari și preșcolari
    - 13.1.3 Școlari și adolescenți
  - 13.2 Drenaj și tratament chirurgical
    - 13.2.1 Deversare complicat
    - 13.2.2 Empiem localizat sau pleurezie serios
- 14. Prevenirea și vaccinurile
- 15. Prognoză
- 16. Concluzii
- Literatură

1. ISTORIE

Prima descriere a empiemului pleural este atribuită lui Hipocrate în anul 460 î.Hr., care a fost și primul care a efectuat drenajul

chirurgical al unui astfel de empiem. Cu toate acestea, abia în secolul AL II-LEA d.Hr. Arataeus a descris evoluția clinică a afecțiunii și abia în secolul AL XVII-LEA au fost descrise empiemul în sine și tehnicile sale de drenaj. Cu toate acestea, abia în secolul al XIX-lea importanța sa a fost recunoscută în literatura medicală, când au început să se dezvolte acele pentru localizarea și aspirarea empiemului și când au fost stabilite noi tehnici de drenaj. În 1918, Comisia pentru Empiem a Marinei SUA a raportat o rată a mortalității de 30 până la 70%, cifre care au scăzut brusc odată cu dezvoltarea penicilinei și a altor antibiotice, precum și cu dezvoltarea de noi tehnici de drenaj și măsuri terapeutice mai adecvate; în prezent, rata mortalității este mai mică de 1%.

2. DEFINIŢIE

Revărsatul parapneumonic este procesul inflamator al pleurei și spațiului pleural cauzat de răspândirea unui proces infecțios în țesutul pulmonar. Aceeași definiție se aplică și empiemei parapneumonice, dar în acest caz, lichidul care ocupă spațiul pleural este macroscopic purulent.

3. SINONIMIE

Revărsatul pleural rezultat dintr-un focar pneumonic adiacent este cunoscut și sub denumirea de revărsat parapneumonic. Acest lucru se aplică și empiemei pleurale, care este sinonim cu empiemul parapneumonic.

4. EPIDEMIOLOGIE NAȚIONALĂ ȘI INTERNAȚIONALĂ

Deoarece revărsatele pleurale sunt cel mai adesea o complicație a pneumoniei, epidemiologia acestor două afecțiuni este similară. Deși s-a descris că revărsatul pleural se dezvoltă la 36 până la 57% dintre pacienții cu pneumonie, această frecvență este mai mică la copii și apare cel mai adesea la sugari și preșcolari.

5. ETIOLOGIE

Etiologia infecțioasă a revărsatului parapneumonic și a empiemului la copii depinde de vârsta copilului, așa cum se va vedea mai jos.

5.1 Nou-născut

Este direct legată de calea de dobândire a infecției pleuropulmonare. Dacă a fost dobândită înainte de naștere sau în timpul trecerii prin canalul de naștere, cei mai frecvenți agenți sunt *Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae* și *Streptococcus - agalactiae* (streptococ de grup B). Dacă a fost dobândită după naștere în comunitate, cel mai frecvent agent este *S. pneumoniae* , iar când este dobândită pe cale nosocomială , agenții sunt stafilococii și enterobacteriile.

5.2 Copii mai mari

După perioada neonatală, cei mai frecvenți agenți cauzali sunt *Staphylococcus aureus* și *Streptococcus pneumoniae* . În urma introducerii vaccinării în masă împotriva *Haemophilus influenzae* tip b, revărsatul parapneumonic cauzat de *Haemophilus* aproape a dispărut. Același lucru este de așteptat după câțiva ani de vaccinare în masă împotriva pneumococului. În cazurile cu empiem, bacteriile anaerobe sunt izolate în până la 35% din cazuri.

6. PATOGENIE

Când pneumonia apare adiacent pleurei viscerale, creșterea presiunii și permeabilității microcirculației pleurale, datorată răspândirii procesului inflamator infecțios în plămân, duce la o producție crescută de lichid, care se acumulează în spațiul pleural, inițial cu caracteristicile unui transudat și ulterior ale unui exudat (*faza exudativă*). Procesul infecțios se poate localiza apoi în spațiul pleural. Leucocitele polimorfonucleare migrează către locul inflamator, transformând lichidul în purulent, iar fibroblastele inițiază depunerea de fibrină la locul respectiv; aceste modificări corespund *fazei fibrinopurulente* a revărsatului parapneumonic. Depunerea locală progresivă și crescândă de fibrină duce la îngroșarea pleurală (pahipleurită) și la formarea de aderențe între straturile pleurale, cu sau fără restricția parenchimului pulmonar (*faza de organizare*). În această etapă, este frecventă formarea de pneumatocel și pahipleurită severă cu formarea de loculații ale spațiului pleural (*empiem multilocular*).

7. FIZIOPATOLOGIE

Germenul ajunge de obicei la pleură prin extensie directă dintr-un focar pneumonic adiacent, uneori printr-un abces pulmonar subpleural care se rupe și mai rar pe cale hematogenă dintr-un focar septic îndepărtat, cum ar fi osteomielita, sau prin contiguitatea unui proces infecțios abdominal, mediastinal, esofagian etc.

8. TABLOUL CLINIC

Deoarece revărsatul și empiemul parapneumonic sunt de obicei complicații ale pneumoniei, simptomele predominante sunt aceleași: febră, tuse și tahipnee. Trebuie menționat că doar copiii mai mari pot raporta dureri în piept în timpul interogatoriului. Examinarea fizică poate dezvălui:

- Sindromul **de revărsat pleural** se caracterizează prin mobilitate scăzută și umflarea hemotoraxului afectat, diminuarea vibrațiilor vocale și a transmisiei vocii, matitate la percuție și scăderea sau abolirea zgomotului respirator.
- Pot fi detectate și **semne suplimentare de detresă respiratorie și** uneori o frecare pleurală .

9. DIAGNOSTIC

9.1 Laborator

9.1.1 Hemoleucogramă completă

Leucocitoza cu neutrofilie este frecvent întâlnită.

9.1.2 Studii ale lichidului pleural

Obținut prin toracenteză. Trebuie subliniat faptul că fiecare copil cu revărsat pleural trebuie să fie supus unei toracenteze diagnostice .

9.1.3 Studiu citochimic

Detectarea macroscopică a puroiului (empiemului) sau a bacteriilor prin colorație Gram sau cultură, sau un pH <7,0 sau glucoză <40 mg/dl, permite stabilirea diagnosticului de „revărsat pleural complicat"; numit așa deoarece prezintă un risc ridicat de evoluție complicată și pentru care plasarea unui drenaj prin sondă de toracostomie este imperativă.

9.1.4 Colorație Gram

Observarea bacteriilor permite diagnosticarea revărsatului pleural complicat.

9.1.5 Cultivare

Permite identificarea agentului etiologic la până la 75% dintre pacienți.

9.1.6 Căutare antigen

Deși kiturile disponibile sunt concepute pentru lichidul cefalorahidian, nu pentru lichidul pleural, se pot utiliza tehnici de aglutinare cu latex și coaglutinare. Dacă se efectuează oricare dintre aceste teste, este recomandabil să se fiarbă proba în prealabil, datorită conținutului ridicat de proteine.

9.1.7 Hemoculturi

Cu două probe diferite de puncție, sau una de la un cateter și alta periferică, agentul etiologic este identificat în până la 30 până la 40% din cazuri.

9.2 Radiologic

9.2.1 Radiografie toracică

Această tehnică confirmă suspiciunea clinică. Trebuie efectuate proiecții anteroposterior și lateral. Constatările depind de timpul scurs de la debut și de volumul revărsatului: se poate detecta ocluzia sinusurilor costodiafragmatic, costofrenic sau ambelor, umbre liniare de-a lungul fisurilor interlobare, o imagine densă omogenă a unei părți sau a întregului hemitorace cu deplasare contralaterală a mediastinului, creșterea dimensiunilor spațiilor intercostale și aplatizarea hemidiafragmului (Fig. 47-1 și 47-2).

În cazuri avansate, se pot observa imagini opace neregulate alternând cu zone de densitate mai mică care corespund unui empiem multilocular.

Mărimea scurgerii este clasificată astfel:

1. *Revărsat mic.* Obturarea unghiului costodiafragmatic sau îngroșare pleurală ușoară.
2. *Revărsat de dimensiuni medii.* Imagine opacă care ocupă mai puțin de jumătate din hemitorace.
3. *Scurgere mare.* Opacitate mai mare.

10. DIAGNOSTIC HISTOPATOLOGIC

Examinarea histopatologică a materialului obținut prin toracoscopie sau toracotomie poate fi utilă pentru observarea microorganismelor din țesutul zonei pneumonice, precum și pentru prezența fibrozei în cazurile complicate. Figura 47-3 (vezi inserția color) prezintă plămânul din două cazuri de autopsie care au avut o evoluție complicată.

11. DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

Diagnosticul diferențial trebuie să includă cauzele transudative ale revărsatului pleural, cum ar fi insuficiența cardiacă, hipoproteinemia (fie din cauza nefropatiilor precum sindromul

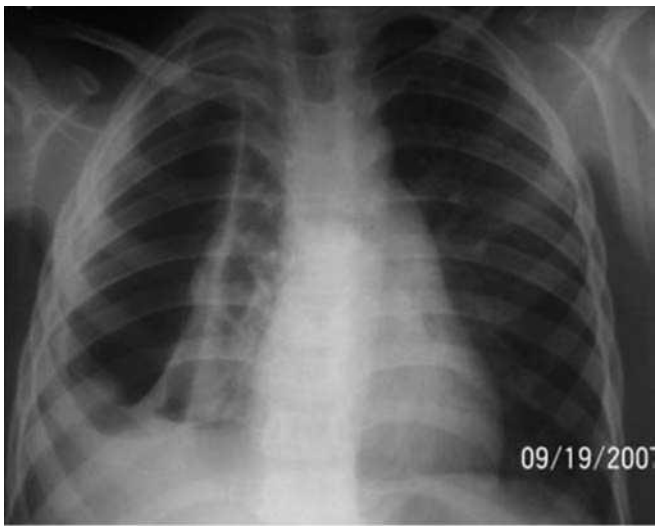


Fig. 47-1. Radiografía anteroposterior de tórax que muestra un gran neumatocele en el lóbulo medio que desplaza en dirección cefálica a la cisura menor en forma importante, y que colapsa medialmente al lóbulo inferior dentro del cual se observa un patrón reticular difuso en los senos costodiafragmático y cardiofrénico derecho. Se acompaña de escoliosis dorsolumbar. Se estableció diagnóstico de neumonía estafilocócica con un gran neumatocele, colapso de lóbulo inferior y derrame pleural derecho. (Imagen cortesía del Dr. José Antonio Castañeda González, médico radiólogo de la UMAE, Hospital de Especialidades Núm. 25, IMSS.)

Fig. 47-2. Radiografía posteroanterior que muestra un derrame pleural derecho tabicado que colapsa parcialmente a todo el pulmón, dentro del cual hay un patrón reticulonodular. Se estableció el diagnóstico de neumonía estafilocócica con derrame pleural tabicado. (Imagen cortesía del Dr. José Antonio Castañeda González, médico radiólogo de la UMAE, Hospital de Especialidades Núm. 25, IMSS.)

nefrotic sau glomerulonefrita), hepatopatiile precum ciroza sau colagenopatiile. De asemenea, trebuie incluse și alte cauze ale exudatului în spațiul pleural, cum ar fi tuberculoza, neoplasmele primare și metastatice, micoza, hemotoraxul, pancreatita, abcesul subdiafragmatic, perforația esofagiană și mediastinita, printre altele.

12. COMPLICAȚII

Trebuie subliniat faptul că markerii unei efuziuni pleurale complicate, în special reducerea pH-ului sau a nivelurilor de glucoză și prezența bacteriilor la colorația Gram, precum și - drenajul de puroi, sunt foarte predictivi pentru o evoluție complicată. În aceste cazuri, efuziunea trebuie etichetată ca o efuziune pleurală complicată. La pacienții pediatrici, dezvoltarea complicațiilor a fost descrisă în 8 până la 19% din cazurile de empiem. Acestea se datorează dezvoltării pahipleuritei și loculațiilor spațiului pleural din cauza procesului inflamator local și a depunerii de fibrină sau necrozei pleurei viscerale, parenchimului pulmonar sau ambelor (fistulă bronhopleurală, pneumatocel și pneumotorax).

13. TRATAMENT

13.1 Antimicrobian

Tratamentul empiric se bazează pe cei mai probabili agenți în funcție de vârsta pacientului.

13.1.1 Nou-născuți

Ampicilină (200 mg/kg/zi la fiecare 6 ore) plus amikacină (15 până la 20 mg/kg/zi la fiecare 24 de ore). În caz de infecție nosocomială, dicloxacilină (200 mg/kg/zi la fiecare 6 ore) plus amikacină (aceeași doză). Dozele și intervalele de administrare trebuie ajustate în funcție de vârsta și greutatea nou-născutului.

13.1.2 Sugari și preșcolari

Cefuroximă (150 mg/kg/zi la fiecare 8 ore) sau dicloxacilină (200 mg/kg/zi la fiecare 6 ore) plus cloramfenicol (100 mg/kg/zi la fiecare 6 ore).

13.1.3 Școlari și adolescenți

Cefuroximă (aceeași doză) sau dicloxacilină (aceeași doză) plus amikacină (15 până la 20 mg/kg/zi la fiecare 24 de ore).

13.2 Drenaj și tratament chirurgical

13.2.1 Accident vascular cerebral complicat

Introduceți un tub de drenaj pleural conectat la un sigiliu de apă sau la un dispozitiv de aspirație. Îndepărtați-l când drenajul este seros și <50 ml pe zi.

13.2.2 Empiem localizat sau pahipleurită severă

Când apar probleme pulmonare restrictive, acestea pot necesita drenaj și decorticare prin toracotomie sau toracoscopie, în funcție de stadiul în care se pune diagnosticul. Dacă este în stadiul exudativ, aspirația pentru drenaj poate fi suficientă și poate fi chiar repetată. În stadiul fibrinopurulent, metoda conservatoare cu sondă toracică etanșă este cea mai frecvent utilizată, dar necesită spitalizare prelungită.

Toracoscopia a fost recent utilizată pentru îndepărtarea corticosteroizilor și lavajul abdominal, cu rezultate foarte bune și cu o durată mai scurtă de spitalizare. Această procedură necesită o internare într-un spital dotat cu infrastructura necesară.

Utilizarea fibrinoliticelor nu s-a dovedit a fi eficientă în - studiile controlate la adulți.

În stadiul de organizare, este indicată decorticarea deschisă sau endoscopică, în special dacă există colaps pulmonar persistent, fistulă bronhopleurală sau lipsă de răspuns la tratamentul cu un cateter pleural după două săptămâni.

Evaluarea și tratamentul la timp de către personal instruit în gestionarea acestor cazuri sunt foarte importante pentru rezultatul final.

14. PREVENȚIE ȘI VACCINURI

Vaccinarea împotriva *Haemophilus influenzae* tip b (inclusă în Calendarul Național de Imunizări) și vaccinarea conjugată împotriva *Streptococcus pneumoniae* pot preveni bolile invazive cauzate de acești agenți, inclusiv pneumonia complicată. Nu sunt disponibile vaccinuri împotriva altor agenți cauzatori. În ceea ce privește măsurile de izolare, pe lângă precauțiile standard, nu sunt necesare măsuri speciale de izolare.

15. PROGNOZĂ

Revărsatul pleural parapneumonic necomplicat răspunde bine la tratamentul conservator, fără sechele. În schimb , copiii cu revărsat pleural complicat, indiferent dacă există sau nu empiem, necesită drenaj la timp, pe lângă tratamentul antimicrobian. În general, acești copii răspund bine și la tratament, cu rezoluție clinică și radiologică completă la aproximativ trei luni de la debutul bolii. Cu toate acestea, atunci când se lucrează cu pacienți care au deja pleurezie, empiem multilocular sau ambele, morbiditatea crește și sunt necesare drenaj și debridare chirurgicală sau endoscopică.

Dacă a fost necesară corecția chirurgicală, rata mortalității a fost de 0 până la 10%. Este necesară o urmărire cu teste funcționale pulmonare timp de cel puțin 18 luni, când funcția s-a recuperat, în general, complet.

16. CONCLUZII

Revărsatul parapneumonic apare cel mai frecvent la sugari și preșcolari.

Agenții etiologici ai efuziunii și empiemului în pneumonii depind de vârstă, dar în afara perioadei neonatale cei mai frecvenți sunt *Staphylococcus aureus* și *Streptococcus pneumoniae* .

Tabloul corespunde în general cu cel al pneumoniei plus sindromul clinic și radiologic de revărsat pleural.

Studiul citochimic și microbiologic al lichidului pleural - obținut prin toracenteză este esențial în abordarea diagnostică, deoarece permite stabilirea sau excluderea dacă este sau nu vorba de o efuziune complicată.

Copiii cu revărsat pleural transudativ răspund rapid la tratamentul bolii subiacente, iar prognosticul lor este cel al cauzei subiacente.

Revărsatul pleural parapneumonic necomplicat răspunde - bine la tratamentul conservator, fără sechele reziduale aparente.

Majoritatea copiilor cu revărsat pleural complicat răspund bine la tratament dacă acesta este însoțit de drenaj la timp pentru o durată adecvată, ceea ce duce, în general, la rezoluție clinică și radiologică.

Anomaliile de la radiografia toracică pot necesita până la trei luni pentru a se rezolva complet.

Când o efuziune pleurală complicată, cu sau fără empiem, este abordată tardiv, este de obicei necesară corecția chirurgicală, cu o rată a mortalității cuprinsă între 0 și 10%. Deși testele funcționale pulmonare pot fi anormale, urmărirea pe termen lung a arătat că, în majoritatea cazurilor, acestea revin la normal după aproximativ 18 luni.

LITERATURĂ

Alkrinawis S, Chernick V. Infecția pleurală la copii. *Semin Respir Infect,* 1996;11:148-154.

Balfour-Lynn IM, Abrahamson E, Cohen G *și alții.* Ghiduri BTS pentru - gestionarea infecției pleurale la copii. *Thorax,* 2005;60:i1-21.

Balfour-Lynn IM. Există un anumit consens, dar puține dovezi: ghiduri privind gestionarea infecției pleurale la copii. *Thorax,* 2005;60:94-96.

Bartlett JG. Infecții bacteriene anaerobe ale plămânilor și spațiului pleural. *Clin Infect Dis,* 1993;16(Supliment 4):S248-S255.

Brook I. Microbiologia empiemului la copii și adolescenți. *Pediatrics,* 1990;3:578-591.

Bryant RE, Salmon CJ. Revărsat pleural și empiem pleural. *En:* Mandell GL, Ben nett JE, Dolin R (eds.). Principii și practică în bolile infecțioase. Ediția a 5 -a . Philadelphia: Churchill-Livingstone, 2000;743-750.

Byington CL, Spencer LY, Johnson TA *și alții.* O investigație epidemiologică privind o rată ridicată susținută de empiem parapneumonic pediatric: factori de risc și asocieri microbiologice. *Clin Infect, Dis* 2002;34:434-440.

Chonmaitree T, Powell KR. Revărsatul pleural parapneumonic și empiem la copii. Recapitularea unei experiențe de 19 ani, 1962-1980. *Clin Pediatr,* 1983;22:414-419.

Dikensoy O, Light RW. Diagnosticarea empiemului la copii. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:94-95.

Freij BJ, Kusmiesz H, Nelson JD, McCracken GH. Revărsate parapneumonice și empiem la copiii spitalizați: o analiză retrospectivă a 277 de cazuri. *Pediatr Infect Dis J,* 1984;3:578-591.

Hardie W, Bokulic R, Garcia VF, Reising SF, Christie CD. Empiemele pleurale pneumococice la copii. *Clin Infect Dis,* 1996;22:1057-1063.

Light RW, MacGregor I, Luchsinger PC, Ball WC. Revărsatele pleurale: - separarea diagnostică a transudatelor și exudatelor. *Ann Intern Med,* 1972;77:507-513.

Marina M, Civen SR, Molitoris E. Bacteriologia infecțiilor pleuropulmonare anaerobe: raport preliminar. *Clin Infect Dis* , 1993;16(Supliment 4):S256-S262.

urmărire pe termen lung . *Pediatrics,* 1984;73:587-593.

Palacios GC, Gonzalez SN, Perez FL, Cuevas SF, Solorzano SF. Cefuroximă vs. o combinație de dicloxacilină/cloramfenicol pentru tratamentul revărsatului pleural parapneumonic și al empiemului la copii. *Pulm Pharmacol Therapeut* , 2002;15:17-23.

CAPÍTULO 48

Pneumonia fungică

Dr. Rubén López Martínez / Dr. Francisca Hernández Hernández

Conținut

- 1. Introducere
- 2. Histoplasmoză
  - 2.1 Epidemiologie
  - 2.2 Etiologie
  - 2.3 Fiziopatologie
  - 2.4 Tablou clinic
  - 2.5 Diagnostic laborator
  - 2.6 Histopatologie
  - 2.7 Tratament
- 3. Coccidioidomicoză
  - 3.1 Epidemiologie
  - 3.2 Etiologie
  - 3.3 Fiziopatologie
  - 3.4 Tablou clinic
  - 3.5 Diagnostic laborator
  - 3.6 Histopatologie
  - 3.7 Tratament
- 4. Candidoză
  - 4.1 Epidemiologie
  - 4.2 Etiologie
  - 4.3 Fiziopatologie
  - 4.4 Tablou clinic
  - 4.5 Diagnostic laborator
  - 4.6 Histopatologie
  - 4.7 Radiologie
  - 4.8 Tratament
- 5. Criptococoză
  - 5.1 Epidemiologie
  - 5.2 Etiologie
  - 5.3 Fiziopatologie
  - 5.4 Tablou clinic
  - 5.5 Diagnostic laborator
  - 5.6 Histopatologie
  - 5.7 Radiologie
  - 5.8 Tratament
- 6. Aspergiloză
  - 6.1 Epidemiologie
  - 6.2 Etiologie
  - 6.3 Fiziopatologie
  - 6.4 Tablou clinic
  - 6,5 Diagnostic laborator
  - 6.6 Histopatologie
  - 6.7 Tratament
- 7. Pneumocistoză
  - 7.1 Epidemiologie
  - 7.2 Etiologie
  - 7.3 Fiziopatologie
  - 7.4 Tablou clinic
  - 7,5 Diagnostic laborator
  - 7.6 Histopatologie
  - 7.7 Radiologie
  - 7,8 Tratament
- 8. Mucormicoză
  - 8.1 Etiologie
  - 8.2 Epidemiologie
  - 8.3 Tablou clinic
  - 8.4 Diagnostic laborator
  - 8,5 Histopatologie
  - 8.6 Radiologie
  - 8,7 Tratament
- Bibliografie

1. INTRODUCERE

Micologia medicală este o ramură importantă a medicinei datorită frecvenței și severității patologiilor sale. Primele descrieri ale micozelor datează din vremea lui Hipocrate (secolul al IV-lea î.Hr.), care a înregistrat primele cazuri de „candidoză", atribuind cauza acesteia ciupercii pe care o cunoaștem sub numele de *Candida albicans.* În 1839, J.L. Schoenlein și D. Gruby au descris primul caz de favus al scalpului . D. Gruby a izolat ciuperca *(Trichophyton schoenleinii)* și a inoculat-o la voluntari sănătoși, reproducând boala . În 1910, R. Sabouraud, în Franța, a pus bazele micologiei moderne în cartea sa clasică „Les Teignes" (Ciupercile). De atunci, au început primele descrieri ale cazurilor de micoză și izolarea și nomenclatura agenților etiologici respectivi.

Există aproximativ 1,5 milioane de specii diferite de ciuperci pe planetă, dar doar aproximativ 200 au fost raportate ca fiind cauzatoare de boli. Patologiile pe care le produc sunt clasificate în trei grupe: 1) *Alergii,* cauzate de ciuperci din mediu care, atunci când sunt inhalate sau la contactul cu pielea și membranele mucoase, declanșează diverse tipuri de hipersensibilitate, afectând în principal sistemul respirator. 2) *Intoxicații,* cauzate de ingerarea de toxine fungice, care pot fi de două tipuri: *a*) *Micotoxicoză* , cauzată de ingerarea de boabe de cereale parazitate de *microciuperci toxice; b)* Micetism *,* cauzat de ingerarea de *macrociuperci toxice* , care în majoritatea cazurilor sunt confundate cu ciupercile comestibile . 3) *Micoze,* care sunt infecții cauzate de diverse ciuperci patogene care parazitează țesuturile superficiale și profunde, provocând simptome de severitate variabilă.

Clasificarea clinică a micozelor propusă de OMS include:

1. micoze superficiale.
2. Micoze subcutanate.
3. Micoze sistemice.
4. micoze oportuniste.

Cu toate acestea, tendința actuală este de eliminare a infecțiilor oportuniste , deoarece toate micozele se comportă într-o măsură mai mare sau mai mică ca infecții oportuniste.

Micozele superficiale, cum ar fi dermatofitoza și pitiriazisul versicolor, nu și-au modificat frecvența, deși în prezent sunt mai persistente din cauza rezistenței la tratamentele actuale. Micozele subcutanate, cum ar fi sporotricoza, micetomul și cromoblastomicoza, și micozele sistemice, cum ar fi coccidioidomicoza și histoplasmoza, nu scad în frecvență deoarece majoritatea acestora sunt predominant rurale, iar serviciile de sănătate sunt insuficiente pentru a proteja această populație. Pe de altă parte, micozele oportuniste, cum ar fi candidoza, criptococoza, mucormicoza și aspergiloza, sunt infecții emergente de o severitate considerabilă. O infecție adăugată recent în micologie este pneumocistoza, al cărei agent etiologic, *Pneumocystis jiroveci (carinii),* a fost confirmat ca fiind o ciupercă.

Deoarece ciupercile patogene afectează o mare varietate de organe și țesuturi, micologia medicală este implicată în aproape toate specialitățile medicale, în special dermatologie , pneumologie, neurologie, endocrinologie, boli infecțioase și pediatrie. Majoritatea micozelor sistemice și oportuniste sunt infecții pulmonare primare și sunt observate la toate grupele de vârstă; manifestările clinice la copii sunt similare cu cele de la adulți; cu toate acestea, atunci când apar în copilărie, acestea tind să fie acute și mai severe, mai ales dacă nu sunt diagnosticate și tratate prompt.

Acest capitol va descrie doar cele mai frecvente micoze pulmonare din Mexic, care afectează fără discriminare copiii și adulții.

2. HISTOPLASMOZĂ

Histoplasmoza este o infecție granulomatoasă, răspândită în întreaga lume, cauzată de ciuperca dimorfă *Histoplasma capsulatum* . Se dobândește prin inhalarea conidiilor din surse în care *H. capsulatum* crește abundent. Câteva sinonime cunoscute sunt *histoplasmosis capsulati* , *histoplasmosis americana,* boala Darling, febra Văii Ohio și febra peșterilor.

În 1905, Samuel Taylor Darling a efectuat autopsia unui pacient de culoare din Martinica, care a murit de o boală fulminantă cu leziuni asemănătoare tuberculozei; cu toate acestea, examinarea microscopică a leziunilor a relevat corpi rotunzi, intracelulari, asemănători cu *Plasmodium* , cu capsule. Darling a concluzionat că organismul era un protozoar nou și l-a numit *Histoplasma capsulatum* . În 1934, De Monbreun a obținut *H. capsulatum* în cultură și a reprodus infecția experimentală; el a descoperit și dimorfismul acestei ciuperci. În 1941, van Pernis a folosit pentru prima dată testul intradermic pentru a detecta histoplasmoza. Între 1945 și 1946, Palmer a efectuat un test național intradermic de histoplasmină, care a pus bazele înțelegerii distribuției geografice a infecției în Statele Unite. În 1949, Emmons a raportat izolarea *H. capsulatum* din sol. În 1972, Kwon Chung a descoperit ciclul sexual al ciupercii.

2.1 Epidemiologie

Histoplasmoza a fost diagnosticată în întreaga lume, dar cea mai mare concentrație cunoscută de cazuri se găsește în estul Statelor Unite, Mexic și alte țări din America Latină. Cazurile raportate în Africa provin în principal din Africa centrală și de sud. Un studiu privind reactivitatea imunomodulatoare a histoplasminei a indicat că 80 până la 90% din populația cu vârsta peste 20 de ani a fost pozitivă, majoritatea reacțiilor fiind localizate în sud-estul statului Ohio și Illinois, Missouri, Kentucky, Tennessee și Arkansas. Acest tip de studiu a ajutat la delimitarea zonelor endemice de histoplasmoză. În 1969, Raportul săptămânal privind morbiditatea și mortalitatea din Statele Unite a estimat anual 200.000 de cazuri noi de histoplasmoză pulmonară acută.

În America Latină, practic toate țările sunt afectate de această boală, dar este cea mai răspândită în Mexic, Panama, Honduras, Nicaragua, Venezuela, Columbia , Peru și Brazilia. În alte părți ale lumii, au fost observate cazuri în Alaska, Indonezia, Filipine, Turcia, Israel, Italia, Elveția și Australia, printre altele. Spre deosebire de informațiile disponibile în Statele Unite, cea mai amplă cercetare efectuată...

 Un studiu realizat în Mexic de González-Ochoa indică faptul că reactanții histoplasminei sunt dispersați în toată țara, ceea ce face imposibilă definirea zonelor cu endemicitate ridicată. În Mexic, în 1988, Direcția Generală de Epidemiologie a impus înregistrarea oficială a histoplasmozei, iar până în 1994, fuseseră raportate 1.065 de cazuri la nivel național; statele cu cel mai mare număr de cazuri au fost Veracruz și Oaxaca.

În ultimii ani, Taylor și colegii săi au demonstrat prezența *H. capsulatum* prin histopatologie și culturi de diferite organe de la diverse specii de lilieci din statele Guerrero și Morelos, demonstrând susceptibilitatea acestor lilieci la infecție. Deși infecția poate apărea la orice vârstă sau la orice sex, copiii sunt mai frecvent afectați de această boală fulminantă, rapid fatală. Nu există nicio diferență rasială documentată. Frecvența bolii în funcție de vârstă este similară între bărbați și femei până la adolescență; ulterior, este mai frecventă la bărbații adulți decât la femei. Ocupația pare a fi cel mai important factor în dobândirea infecției și, bineînțeles, starea imună a gazdei. Bolile subiacente cu o importanță deosebită în infecția severă sunt leucemia și limfomul Hodgkin, precum și tratamentul prelungit cu steroizi sau antibiotice.

2.2 Etiologie

Histoplasmoza la om este cauzată de **Histoplasma capsulatum**, care are două varietăți: **H. capsulatum* var. **capsulatum**, agentul cauzal al histoplasmozei americane, și **H. capsulatum* var. **duboisii**, agentul cauzal al histoplasmozei africane . În faza micelială, aceste varietăți sunt imposibil de distins una de cealaltă; cu toate acestea, în faza parazitară, ele diferă. **H. capsulatum* var. **capsulatum* este o ciupercă care crește în solul cotețelor de găini, peșterilor, minelor abandonate sau adăposturilor îmbogățite cu guano provenit de la diverse specii de păsări gregare , grauri sau lilieci. Rezervorul natural de **H. capsulatum* var. **duboisii* nu a fost încă definit, deoarece nu a fost izolat din natură.

Histoplasma capsulatum este o ciupercă dimorfă: în natură și în cultură la temperaturi sub 35 °C crește sub formă micelială, formând macroconidii echinulate, ovale sau piriforme (8-16 pm) și microconidii rotunde sau piriforme (2-5 pm); în condiții speciale de nutrienți și temperatură (37 °C), structurile miceliale se transformă într-o fază asemănătoare drojdiei, formată din celule mici înmugurite, de 2-5 pm, de obicei intracelulare, care se găsesc în sistemul fagocitar mononuclear.

2.3 Fiziopatologie

Infecția pulmonară se dobândește prin inhalarea unei cantități suficiente de conidii de **H. capsulatum* ; din acest organ are loc o diseminare hematogenă rapidă, dar tranzitorie, a ciupercii. În marea majoritate a cazurilor, infecția este eliminată, iar recuperarea conferă un anumit grad de imunitate la expunerea ulterioară la agent și reactivitate cutanată la histoplasmină. Infecția cutanată accidentală a fost raportată doar rar.

Macrofagele sunt prezente în număr mult mai mare decât normalul, conținând o abundență de drojdie. Aceste celule încărcate cu drojdie obstrucționează capilarele, ducând la stază și colaps circulator. Pe măsură ce drojdia proliferează în alveole, stimulează formarea de exudat fibros, contribuind în continuare la blocarea alveolară. Acest lucru duce în cele din urmă la insuficiență respiratorie, care poate progresa spre asfixiere și moarte. Drojdia se observă în zone bogate în celule reticuloendoteliale, cum ar fi splina, măduva osoasă, ficatul, plăcile Peyer și glandele suprarenale.

2.4 Tablou clinic

Se estimează că aproape 95% din cazuri sunt asimptomatice, subclinice sau complet benigne. Acestea sunt de obicei diagnosticate prin prezența calcificărilor pulmonare la un studiu radiologic sau printr-un test pozitiv pentru histoplasmină. Restul de 5% dintre persoanele infectate pot dezvolta infecții pulmonare cronice progresive, infecții cutanate sau sistemice cronice sau o infecție sistemică acută rapid fatală. Această ultimă formă este deosebit de frecventă la copii (Fig. 48-1A *;* vezi insertul color).

Histoplasmoza acută diseminată, însoțită de hepatosplenomegalie, limfadenopatie, anemie și leucopenie, seamănă cu stadiul acut al leishmaniozei viscerale sau al oricărei boli limfomatoase. Diferențierea acesteia de histoplasmoza pulmonară este esențială.

În cazurile de infecție ușoară sau moderată, fără boală subiacentă, boala se vindecă favorabil. Cu toate acestea, atunci când apare histoplasmoza diseminată, în special atunci când sunt prezenți factori oportuniști, cum ar fi leucemia limfocitară acută, mortalitatea poate ajunge până la 40%. În infecția primară, simptomele apar în decurs de 10 până la 18 zile, perioada în care microorganismele fungice se reproduc.

Histoplasmoza fulminantă la copii este cea mai frecvent fatală formă de histoplasmoză diseminată. Aproximativ 80% dintre copiii cu această formă au sub un an. Pacienții prezintă febră, frisoane, stare generală de rău, mialgie, tuse, coriză, anorexie, dureri în piept, pierdere în greutate și hepatosplenomegalie (6 cm sau mai mult sub marginea costală). Pot apărea și tulburări gastrointestinale, cum ar fi dureri abdominale, diaree, greață și vărsături, împreună cu pneumonie interstițială, leucopenie și trombocitopenie. Boala este în general fatală în decurs de două până la zece săptămâni dacă nu este tratată corespunzător.

2.5 Diagnostic de laborator

Diagnosticul se stabilește prin izolarea și identificarea *H. capsulatum* . Procedurile serologice sunt utile, deși nu întotdeauna concludente. Cele mai utile probe pentru diagnosticul de laborator sunt sputa și sedimentul sanguin, țesutul obținut prin biopsie și materialul obținut prin puncție lombară. Frotiurile din materialele menționate anterior, colorate cu Wright sau Giemsa, sunt foarte utile pentru observarea drojdiilor ovoidale, uneori înmugurite, cu diametrul de 2 până la 5 μm, cu un halou de material necolorat în jurul celulei, de obicei în interiorul macrofagelor, deși atunci când acestea sunt distruse, sunt observate extracelular (Fig. 48-1 *B* ; vezi diagrama de culori).

Cultura este cea mai bună procedură pentru confirmarea bolii. Cea mai utilă probă este sputa, deși la copiii foarte mici este preferabil lichidul de lavaj gastric sau bronhoalveolar. Mediile recomandate sunt agarul cu sânge și agarul Sabouraud, iar temperatura de incubare este de 25 °C. Plăcile trebuie sigilate cu bandă adezivă și păstrate în pungi de plastic pentru a preveni uscarea și inhalarea conidiilor. Dacă nu *se observă nicio creștere fungică sugestivă pentru H. capsulatum,* plăcile trebuie păstrate până la 12 săptămâni înainte de eliminare. Pe agar Sabouraud, coloniile sunt bumbacoase, albe (A, albino) sau maro (B, *maro).* Microscopic, se observă macroconidii tuberculate cu dimensiuni cuprinse între 8 și 16 µm, provenite din conidiofori scurți. Se observă și microconidii, deosebit de abundente în izolatele recente, de formă sferică sau piriformă, cu diametrul de 2 până la 5 µm, cu o suprafață netedă, provenite din conidiofori foarte scurți și înguști.

Teste imunologice

Precipitarea tubului capilar este primul test serologic care apare pozitiv la o săptămână după debutul bolii clinice și persistă câteva zile. Testele seriale de fixare a complementului sunt nepreţuite pentru stabilirea diagnosticului și conturarea prognosticului bolii. Anticorpii apar în primele două săptămâni după infecție, iar la patru săptămâni practic toți pacienții au titruri detectabile. După recuperare, acestea pot rămâne până la patru ani. Un titru de 1:32 sau mai mare indică, în general, o boală activă sau progresivă.

Imunodifuzia. Împreună cu fixarea complementului, este un instrument util. Devine pozitivă în a treia sau a patra săptămână după infecție. Două linii sunt semnificative : banda „m", prezentă la persoanele care se recuperează sau se află în stadiul incipient al bolii; și banda „h", care este situată mai aproape de godeul care conține serul pozitiv. Testul intradermic cu histoplasmină are valoare diagnostică și prognostică numai în formele diseminate, unde absența reactivității indică anergie. Testul devine pozitiv la două săptămâni după expunerea la ciupercă și rămâne pozitiv pentru perioade lungi de timp.

2.6 Histopatologie

Colorantul de elecție este argintul metenamină. În forma acută rapid fatală, numeroase levuri se observă doar în histiocite, cu caracteristicile descrise anterior. În cazurile mai puțin fulminante ale bolii, se formează granuloame epitelioide, care conțin plasmocite, limfocite, macrofage, neutrofile și celule gigante. Levurile se observă în oricare dintre celulele fagocitare, dar în număr mai mic decât în formele fulminante. După infecție, există o alveolită inițială; macrofagele înghit conidiile și, ulterior, există o invazie de către neutrofile și limfocite, formând o reacție inflamatorie piogenă progresivă, urmată de formarea de tuberculi celulari epitelioizi.

Radiologie. Studiul radiologic arată leziuni multiple și diverse pe tot câmpul pulmonar, care încep ca infiltrate diseminate sau focare discrete de activitate nodulară; se pot observa limfadenopatie hilară și un complex de tip Ghon; semnele de pneumonie interstițială și carii sunt rareori prezente (Fig. 48-2; vezi insertul color).

2.7 Tratament

Medicamentul de elecție este amfotericina B (AM-B) sub formă de deoxicolat, cu o doză inițială de 0,1 mg/kg/doză. Doza este apoi crescută treptat la 1,0 mg/kg/doză timp de șase săptămâni sau mai mult dacă este bine tolerată de copil. Acest regim se administrează intravenos (IV) la fiecare trei zile sub strictă supraveghere medicală. Tratamentul pentru potențialele reacții adverse ale amfotericinei B este, de asemenea, esențial. Prin urmare, este necesar să se fie vigilent pentru apariția reacțiilor adverse și a nefrotoxicității. Doza totală nu trebuie să depășească 3 g la adulți; la copii, doza este mai mică și trebuie calculată în funcție de vârstă și greutate. Alte medicamente utile includ itraconazolul în doză de 400 mg/zi, oral, la adulți; nu există o doză specifică pentru copii. Voriconazol, 200 până la 400 mg/zi oral și la copii 6,0 mg/kg la fiecare 12 ore. Doza de caspofungină pentru adulți este de 50 până la 70 mg/zi IV.

3. Coccidioidomicoză

Primul caz a fost descoperit în 1891 de Alejandro Posadas , care a confundat sferulele cu protozoare din ordinul Coccidia. Posadas a reprodus boala prin inocularea animalelor cu material provenit din leziunile pacientului. În 1900, W. Ophüls a descoperit natura ciupercii, numind-o *Coccidioides immitis* .

3.1 Epidemiologie

În 1915, EC Dickson a descris 40 de cazuri în sudul Californiei . În 1946, C.E. Smith a identificat zonele endemice ale micozei în sud-vestul Statelor Unite, iar în 1967, González-Ochoa a delimitat aceste zone în statele nordice ale Mexicului. În țara noastră, coccidioidomicoza este diagnosticată în afara zonelor endemice, în special în Chiapas, Oaxaca și Michoacán, la lucrătorii agricoli care dobândesc infecția în zonele endemice și se întorc bolnavi în locurile lor de origine.

Prevalența infecției în Mexic a variat, cu rate cuprinse între 10 și 40%. Zonele endemice au climat uscat, sol alcalin, temperaturi de vară foarte ridicate (până la 50 °C) și precipitații între 10 și 50 cm pe an. Hifele și artroconidiile găsite în sol induc infecția atunci când sunt inhalate. Furtunile de praf din zonele endemice sunt frecvent urmate de focare , chiar și în populațiile îndepărtate de zonele rurale, afectând copiii și persoanele care nu vizitează zonele în care crește ciuperca.

Coccidioidomicoza afectează persoane de orice vârstă și sex; cu toate acestea, la copii și vârstnici, infecția este de obicei mai severă. Epidemiile au fost descrise în circumstanțe foarte diverse, majoritatea constând în focare mici asociate cu activități precum expediții arheologice, industria construcțiilor, activități agricole și alte activități care implică perturbarea solului, care generează praf cu o concentrație mare de artroconidii.

3.2 Etiologie

Această infecție fungică este cauzată de două specii: *Coccidioides immitis* și *C. posadasii.* Infecția apare atunci când sunt inhalate artroconidii cu diametrul de 3 până la 5 µm; o singură artroconidie este suficientă pentru a provoca infecția. În plămân, artroconidia se transformă într-o structură numită sferulă, cu diametrul de 70 µm sau mai mare. Sferula dezvoltă septuri interne, iar în fiecare sept se dezvoltă noi celule numite endospori. La ruptură, fiecare sferulă se maturizează, eliberând aproximativ 800 de endospori noi. Când o sferulă se întoarce în mediu sau într-un mediu de cultură adecvat, aceasta revine rapid la stadiul

infecțios filamentos, liber. În California, coccidioidomicoza este cauzată de *C. immitis,* iar în Mexic, America Centrală și America de Sud, de *C. posadasii* .

3.3 Fiziopatologie

Infecția generează o populație de limfocite T sensibilizate, - responsabile de distrugerea *Coccidioides* spp. prin activarea altor celule implicate în răspunsul inflamator, inclusiv macrofagele. Acest răspuns, la persoanele imunocompetente, suprimă progresia infecției . În schimb, persoanele cu imunitate mediată de celulele T diminuată dezvoltă boli pulmonare severe și adesea prezintă diseminare și deces.

3.4 Tablou clinic

Aproximativ 60% dintre persoanele infectate cu *Coccidioides* spp. sunt asimptomatice sau prezintă simptome asemănătoare unei infecții comune a căilor respiratorii superioare, care tinde să se rezolve spontan. În restul cazurilor, simptomele apar în decurs de trei săptămâni de la inhalarea ciupercii. Simptomele generale includ febră, diaforeză, anorexie și artralgie. Ocazional, apar eritem nodos, eritem multiform și eritem toxic, mai frecvent la femei și asociate cu un prognostic bun. Infecția pulmonară primară este de obicei autolimitată și doar 5% dintre pacienți dezvoltă sechele pulmonare, cum ar fi cavitații cu pereți subțiri sau noduli, care sunt în general asimptomatici. La pacienții diabetici sau imunocompromiși, infecția nu se rezolvă spontan; în schimb, progresează cu febră persistentă, pierdere în greutate și simptome respiratorii. Radiografia toracică relevă o combinație de modificări de tip inflamator cu fibroză, cavitații biapicale, opacități ale spațiului aerian, revărsat pleural și limfadenopatie hilară, mediastinală sau ambele (Fig. 48-3 *A* ; vezi insertul color).

Coccidioidomicoza diseminată apare la una din 200 de persoane infectate. Cele mai frecvent afectate locuri sunt sistemul nervos central (SNC), oasele, articulațiile, pielea și țesuturile moi; este mai frecventă la persoanele imunocompromise și în timpul sarcinii, precum și la persoanele de culoare, filipineze și persoanele cu HLA-A9 și grupa sanguină B. Este important să se stabilească diagnosticul și să se înceapă tratamentul cât mai curând posibil, deoarece 90% dintre pacienți decedează într-un timp scurt.

Coccidioidomicoza și tuberculoza pot coexista, iar din punct de vedere clinic și radiologic sunt imposibil de distins ; izolarea ambilor agenți etiologici va permite coroborarea asocierii lor.

3.5 Diagnostic de laborator

Examinarea directă a sputei și exudatelor relevă sferule cu pereți groși, cu dimensiuni cuprinse între 20 și 70 µm, cu numeroși endospori (Fig. 48-3B *;* vezi insertul color). Cultura pe agar Sabouraud produce colonii albe, iar examinarea microscopică relevă hife septate cu artroconidii tipice. Când este localizată la nivelul SNC, analiza lichidului cefalorahidian (LCR) arată pleocitoză mononucleară, nivel scăzut de glucoză și niveluri crescute de proteine.

Serologie. Reacția de precipitare (PR) și reacția de fixare a complementului (CFR) sunt utile. Titrurile CFR ridicate indică o boală diseminată.

O reacție intradermică pozitivă la coccidioidină apare de obicei la scurt timp după infecția primară. Pacienții cu boală diseminată severă prezintă anergie cutanată.

3.6 Histopatologie

Colorația cu hematoxilină și eozină (HE) relevă prezența sferulelor în țesuturi, înconjurate de infiltrat inflamator granulomatos acut și cronic.

3.7 Tratament

Infecția primară necomplicată se vindecă fără tratament în până la 95% din cazuri; formele pulmonare simptomatice și diseminate necesită tratament imediat. Antifungicul de elecție este amfotericina B, intravenos; tratamentul începe cu o doză de 0,1 mg/kg/zi, la fiecare trei zile, crescând treptat până la o doză de 0,8 până la 1,0 mg/kg/aplicare. Este important să se monitorizeze apariția efectelor secundare; cele mai frecvente sunt cefaleea, frisoanele, diaforeza, durerile musculare, agitația, greața și vărsăturile; ocazional, se poate dezvolta comă. Nefrotoxicitatea poate apărea atunci când se acumulează doze mari de AM-B sau când există antecedente de nefropatie. Formulările lipidice de amfotericină B, în ciuda avantajului toxicității reduse, nu sunt încă disponibile în Mexic. Alte medicamente utile includ fluconazolul, 400 până la 800 mg/zi, po sau intravenos la adulți; la copii, de la nou-născuți până la vârsta de 15 ani, doza este de 3 mg/kg/zi, intravenos; sau oral la copii cu vârsta cuprinsă între unu și 15 ani, 6 până la 12 mg/kg/zi. Itraconazol, 400 mg/zi, oral la adulți. Voriconazol, 200 până la 400 mg/zi la adulți; la copii, 6 mg la fiecare 12 ore, oral. Caspofungină, 50 până la 70 mg/zi, intravenos, la adulți. Când boala progresează rapid și există diseminare, tratamentul se inițiază cu amfotericină B combinată cu azoli, în special fluconazol, în special dacă există afectare a SNC.

4. CANDIDIAZĂ

Această micoză, datorită frecvenței și variabilității sale clinice, reprezintă prototipul micozelor oportuniste. Este cauzată de specii din genul *Candida* și poate fi acută sau cronică , superficială sau profundă; spectrul său clinic este atât de larg încât este dificil de descris un tablou clinic anume. Infecția poate fi localizată la nivelul gurii, gâtului, pielii, scalpului, vaginului, degetelor și unghiilor, bronhiilor, plămânilor, tractului gastrointestinal sau poate fi diseminată sau septicemică.

Candidoza bronhopulmonară se întâlnește în general la pacienții sever debilitați, la cei cu tumori solide, la pacienții neutropenici, la cei care urmează chimioterapie și la sugarii cu greutate foarte mică la naștere. Se dezvoltă prin diseminare hematogenă din focare de infecție în alte organe, prin mecanisme precum aspirarea secrețiilor orale în arborele traheobronșic cu extensie la parenchimul pulmonar. Factorii cel mai frecvent asociați cu această micoză la copii sunt leucemia limfoblastică acută și greutatea mică la naștere sau prematuritatea.

Candidoza este probabil cea mai veche micoză cunoscută, deoarece a fost descrisă încă din secolul al IV-lea î.Hr., când Hipocrate a descris în cartea sa *Epidemii* „candidoza" orală la doi pacienți cu o boală preexistentă gravă.

4.1 Epidemiologie

Ca și în cazul altor micoze oportuniste, candidoza nu are o distribuție geografică definită și nici o predilecție pentru sex, vârstă sau rasă, deoarece prezența sa depinde de factorii

oportuniști asociați și de disponibilitatea resurselor umane și tehnice pentru a pune diagnosticul.

4.2 Etiologie

Aproximativ 60% din cazurile de candidoză sunt cauzate de *Candida albicans;* cu toate acestea, în ultimii ani, cazurile de candidoză cauzate de alte specii au crescut. Într-un studiu realizat de Pfaller și colab., s-a observat că, deși *C. albicans* este cea mai frecventă specie, *C. parapsilosis este* a doua cea mai frecventă specie la pacienții sub 15 ani, iar *C. glabrata* este a doua cea mai frecventă specie la adulții cu vârsta peste 65 de ani.

4.3 Fiziopatologie

Candida albicans este o specie care locuiește în mod normal în membranele mucoase ale tractului digestiv, genital și respirator superior, precum și în unele zone ale pielii, unde se găsește în cantități mici la persoanele sănătoase. La nou-născuți, înainte ca o microbiotă normală, inclusiv bacterii, să se stabilească în cavitatea bucală, chiar și o cantitate mică de drojdie prefigurează o posibilă candidoză orală. În general, colonizarea cavității bucale de către *C. albicans* este legată de contaminarea încrucișată cu mama, alți copii și personalul implicat în îngrijirea copilului. Colonizarea cavității bucale și, în consecință, a restului tractului digestiv, este importantă deoarece va fi principala sursă de infecție potențială pentru orice organ dacă individul este imunocompromis.

Când echilibrul dintre gazdă și drojdie este perturbat de orice factor imunosupresor, apărarea gazdei este slăbită. În aceste - condiții, drojdia nu întâlnește niciun factor care să-i limiteze reproducerea, crescând astfel numărul local de microorganisme. La un individ sănătos *, Candida albicans* crește sub forma unei drojdii dure. Când, din cauza unui factor intrinsec sau extrinsec, acest microorganism se reproduce necontrolat, capătă o formă filamentoasă, iar această transformare facilitează invazia țesuturilor profunde.

4.4 Tablou clinic

Laringita *candidozică* poate apărea în absența candidozei orofaringiene sau esofagiene, principala sa manifestare fiind răgușeala la un pacient care primește antibiotice. Sunt prezente și dureri în gât și disfagie. Endoscopia relevă un laringe eritematos cu ulcerații sau membrane cenușii. Principalii factori predispozanți includ tumori maligne, arsuri și terapia cu corticosteroizi. Când bronhiile sunt afectate, afecțiunea are de obicei o evoluție cronică și este însoțită de tuse, producție de spută și infiltrate medii și bazale, cu fibroză liniară sau îngroșare peribronșică observate la studiile radiologice.

Candidoza pulmonară este una dintre manifestările - diseminării hematogene și este mai degrabă o constatare autoptică decât o entitate clinică. Leziunile pulmonare se dezvoltă din însămânțarea hematogenă, provocând un infiltrat reticulonodular difuz, dificil de observat pe o radiografie toracică, cu excepția cazului în care sunt prezente și alte anomalii pulmonare, cum ar fi sindromul de detresă respiratorie sau insuficiența cardiacă congestivă. Pe o imagine radiografică, este foarte dificil să atribuim leziunile unei *infecții cu Candida.*

Candidoza pulmonară primară este în general fatală. Alte etiologii trebuie întotdeauna luate în considerare sau excluse, deoarece țesuturile afectate anterior de patologii precum alți agenți infecțioși, neoplasme sau tulburări funcționale cronice sunt ușor colonizate de *Candida.* Nou-născuții și preșcolarii cu fibroză chistică au fost raportați ca fiind mai susceptibili la candidoză pulmonară decât copiii sănătoși.

Candidoza pulmonară primară se manifestă prin tuse, febră ușoară, transpirații nocturne, dispnee, pierdere în greutate și producere de spută gelatinoasă, mucoidă, adesea sanguinolentă.

În toate cazurile în care se suspectează candidoză, aceasta trebuie confirmată prin cultură și, dacă este posibil, prin examen histopatologic. Trebuie luate în considerare numărul și morfologia microorganismelor. Diagnosticul diferențial trebuie să includă—

 includ alte micoze sistemice, tuberculoza, neoplasme sau infecții bacteriene cronice.

Prognosticul depinde aproape în întregime de tipul și severitatea bolii sau afecțiunii subiacente. În boala sistemică avansată, prognosticul este slab, iar rata mortalității este foarte mare.

4.5 Diagnostic de laborator

Frotiu. Această procedură este rapidă, dar relativ insensibilă . Se efectuează folosind lichid de lavaj bronhoalveolar, care, atunci când este posibil, trebuie centrifugat, iar sedimentul trebuie frotiat pentru colorare Gram sau cu acid periodic Schiff (PAS). Drojdiile apar ca celule Gram-pozitive, simple sau înmugurite, de formă globuloasă, ovală sau eliptică și de dimensiuni variabile. Se observă adesea pseudohife; acestea se formează printr-un mecanism similar cu înmugurirea, dar celula fiică nu se separă și continuă să crească, generând succesiv o altă celulă fiică, dând aspectul unei hife false. Se pot observa și hife adevărate, care formează blastoconidii (Fig. 48-4A *;* vezi insertul color).

Cultură. Aceasta este cea mai sensibilă și rapidă metodă pentru izolarea speciilor *de Candida* din sânge și alte probe, cum ar fi sputa și lichidul de lavaj gastric sau bronhoalveolar. Mediile de cultură ar trebui să includă agar Sabouraud cu dextroză (SDA), cu și fără antibiotice. Poate fi foarte utilă utilizarea unui mediu suplimentar, cum ar fi Chromoagar pentru *Candida,* care poate indica de la început dacă sunt prezente amestecuri de specii - o informație importantă - atunci când oricare dintre acestea corespunde unor tulpini rezistente la antifungice utilizate în mod obișnuit, cum ar fi fluconazolul. Aceste drojdii cresc în două până la trei zile. Pe SDA, coloniile sunt albe sau bej, cu o suprafață netedă sau rugoasă, margini bine definite și un aspect mat sau lucios. Testele care ajută la identificarea *C. albicans* includ filamentarea în ser (2 ore la 37 ° C), formarea de chlamidoconidii pe agar cu făină de porumb și creșterea pe ADS cu antibiotice (cloramfenicol și cicloheximidă). Când aceste teste sunt negative, se recomandă efectuarea unei auxanograme (manuale sau cu sistemul computerizat Vitek) pentru a determina alte specii.

4.6 Histopatologie

Cultura tisulară profundă și histopatologia sunt cele mai fiabile proceduri de diagnostic pentru pacienții cu candidoză pulmonară. Cele mai utile tehnici de colorare sunt PAS și Gomori-Grocott. Se observă drojdii și filamente, acestea din urmă predominând (Fig. 48-4 *B* ; vezi insertul color).

În cazul afectării sistemice, leziunile cauzate de *Candida* depind de modul în care s-a produs diseminarea. Dacă afecțiunea a fost un eveniment rapid fatal, se observă microabcese multiple care conțin numeroase neutrofile degenerate, împreună cu o reacție piogenă acută. Mici mase de drojdie înconjurate de zone de histiocite sunt împrăștiate în țesuturi. La pacienții sever debilitați, reacția celulară este minimă sau absentă.

4.7 Radiologie

Se observă îngroșări hilare și peribronșice, împreună cu leziuni similare cu cele observate în tuberculoza miliară. În infecțiile severe, leziunile sunt dense și omogene, afectând adesea un singur lob, care poate prezenta consolidare completă. De obicei sunt prezente leziuni bronhopneumonice dispersate, dar în cazurile severe se dezvoltă pneumonie lobară. Se pot observa infiltrate rare, dar modificări ale matității la percuție și unele modificări ale respirației sunt detectabile doar în boala avansată.

Boala pulmonară este frecvent secundară diseminării din alte focare și, în aceste cazuri, este de obicei extinsă și miliară. Aceste leziuni corespund unor microabcese mici sau zone necrotice care conțin drojdii și forme filamentoase. Examinarea radiografică evidențiază opacități nodulare sub formă de „bile de vată” și rareori cavitație sau o prezentare pneumonică.

4.8 Tratament

Tratamentul antifungic fără eliminarea factorului predispozant - este rareori curativ. O cură de două săptămâni cu amfotericină B intravenoasă este potrivită pentru pacientul neimunosupresat. În ciuda toxicității sale, amfotericina B este recomandată și pentru sugarii cu greutate foarte mică la naștere. Amfotericina B este uneori administrată empiric la pacienții cu febră de origine necunoscută care nu răspund adecvat la terapia antibacteriană. Dozajul este similar cu cel utilizat pentru alte micoze sistemice. Atunci când nu există un răspuns bun la amfotericină B, se pot utiliza medicamente alternative, cum ar fi ketoconazolul: 400 mg/zi la adulți și copii peste 30 kg; 100 mg/zi la copii cu greutatea cuprinsă între 15 și 30 kg; și 20 mg la fiecare 8 ore la copiii sub 15 kg. Fluconazolul este un medicament util în dozele menționate în cazurile de histoplasmoză.

5. CRIPTOCOCOZĂ

Este o micoză pulmonară primară cauzată de o drojdie încapsulată. Primele descrieri datează din 1894, când caracteristicile morfologice ale acestei drojdii erau încă nedefinite. În 1895, F. Sanfelice a izolat drojdia din sucul de piersici, reproducând micoza la animale. J. Loder și NJW Kreger-Van Rij, în 1952, i-au dat denumirea definitivă *de Cryptococcus neoformans.* În 1976, KJ Kwon-Chung a descris faza sexuată a *Cryptococcus neoformans,* numindu -l *Filobasidiella neoformans.*

5.1 Epidemiologie

Din 1980, au fost înregistrate numeroase cazuri, ceea ce o face una dintre cele mai frecvente micoze pulmonare . Este o infecție emergentă, apărută după era SIDA. Criptococoza este cauzată de *Cryptococcus neoformans* , var. *gru-*

Bi se găsește în întreaga lume și este cea mai frecventă infecție fungică din Mexic. Infecțiile *cu C. gatti* sunt limitate la zonele tropicale și subtropicale. Această micoză se dobândește prin inhalarea drojdiei .

5.2 Etiologie

Este cauzată de două specii de drojdii încapsulate: *Cryptococcus neoformans,* cu două varietăți: *grubi* și *neoformans,* și *C. gatti.* Specia *neoformans* se găsește în principal în excrementele porumbeilor *(Columba livia)* și ale altor păsări. În schimb, *C. gatti* a fost izolat în principal din eucalipți *(Eucalyptus camaldulensis).* În natură și la oameni, are aceeași formă: drojdii globoase, încapsulate, cu diametrul de 4 până la 8 µm.

5.3 Fiziopatologie

Disfuncția celulelor T este principalul factor predispozant pentru această micoză; este în principal pulmonară și se poate răspândi în orice țesut, inclusiv sistemul nervos central, piele, oase, ochi și alte organe. Datorită dimensiunii drojdiei și structurii capsulei sale, *Cryptococcus* nu este ușor fagocitat sau distrus de celulele polimorfonucleare și mononucleare.

5.4 Tablou clinic

Primele manifestări clinice ale criptococozei sunt pulmonare; în majoritatea cazurilor, este benignă și se rezolvă spontan. Ocazional, simptomele sunt severe, iar cele mai frecvente sunt tusea, durerile în piept, sputa mucoidă, pierderea în greutate, transpirațiile nocturne, febra și starea generală de rău. Principala diseminare din focarul pulmonar este către sistemul nervos central (SNC). Inițial, se dezvoltă meningita, urmată de encefalită caracterizată prin cefalee, greață, vărsături, amețeli, rigiditate a gâtului, vedere încețoșată, febră moderată și, în cele din urmă, hipertensiune intracraniană. Această manifestare este extrem de gravă, iar majoritatea pacienților decedează dacă nu sunt tratați prompt. Alte diseminări mai puțin frecvente includ la nivelul oaselor, pielii și ochilor.

La copii, criptococoza este de obicei foarte gravă și progresează rapid, mai ales atunci când există imunodeficiențe, datorate în principal disgamaglobulinemiei, limfoamelor, transplantului de organe etc. La pacienții cu SIDA, criptococoza apare în 10 până la 20% din cazuri; este de obicei foarte gravă, progresează rapid cu diseminare la alte țesuturi și este aproape întotdeauna fatală.

5.5 Diagnostic de laborator

Examinarea microscopică directă cu substanță de contrast cu cerneală indiană a sputei, lichidului de lavaj bronșic, lichidului cefalorahidian, urinei, sângelui, exudatelor cutanate și biopsiilor relevă levuri încapsulate cu diametrul de 4 până la 8 µm (Fig. 48-5A *;* vezi insertul color). Pe culturile Sabouraud fără antibiotice, incubate la 37 ° C, se dezvoltă colonii albicioase, mucoide și cu creștere rapidă. Pe agar Niger, *C. neoformans* și *C. gattii* dezvoltă colonii maronii. Există o creștere a presiunii LCR; analiza citochimică relevă proteine crescute, glucoză scăzută și celularitate crescută în detrimentul limfocitelor. Cel mai frecvent utilizat test serologic este aglutinarea cu latex, care poate fi efectuată cu ser, urină sau LCR; titrurile mai mari de 1:8 au valoare diagnostică.

5.6 Histopatologie

Colorațiile cu mucicarmin Meyer, PAS sau Gomori-Grocott relevă prezența unor levuri încapsulate abundente cu infiltrat inflamator minim, unele macrofage, plasmocite și limfocite.

5.7 Radiologie

Se observă infiltrate inflamatorii peribronșice bilaterale, cavitație, fibroză și ocazional mase pseudotumorale (criptococcoame) care persistă mulți ani, adăpostind levuri viabile (Fig. 48-5 *B* ; vezi insertul color).

5.8 Tratament

Medicamentele de elecție sunt amfotericina B intravenoasă și fluconazolul oral. AM-B se inițiază cu o doză de 0,1 mg/kg/zi, la fiecare trei zile, crescând treptat până la 0,8 până la 1,0 mg/kg/aplicare. Este important să se monitorizeze apariția efectelor secundare și a nefrotoxicității. Când micoza nu este severă, se poate administra fluconazol oral, 200 până la 400 mg zilnic. În cazurile severe, se recomandă combinarea AM-B cu fluconazol.

6. ASPERGILOZĂ

Speciile din genul *Aspergillus* pot provoca trei patologii: *a*) Micoză: aspergiloză invazivă. *b*) Alergie: astm extrinsec, alveolită alergică, aspergiloză bronhopulmonară alergică. *c*) Micotoxicoză: aflatoxicoză. Această secțiune va descrie doar infecția fungică. Aspergiloza a fost una dintre primele micoze recunoscute; în 1815, A. Mayer și C. Emmert au descris o infecție pulmonară la o ciubă, iar în 1842, T. Sluyter a raportat primul caz de pneumonie *Aspergillus* la om.

6.1 Epidemiologie

Se găsește în întreaga lume. Frecvența acestei infecții fungice este necunoscută. Majoritatea cazurilor sunt infecții nosocomiale, dobândite prin inhalarea conidiilor prezente pe pereții spitalelor și pe sistemele de aer condiționat sau prin contaminarea personalului medical și paramedical (purtători) care îngrijește pacienți imunocompromiși. În prezent, această infecție fungică oportunistă a crescut în frecvență din cauza mai multor factori care contribuie la imunosupresie.

6.2 Etiologie

Genul *Aspergillus* are aproximativ 185 de specii, dintre care opt pot cauza această micoză; cele mai importante sunt *A. fumigatus, A. flavus* și *A. niger.* Aceste ciuperci trăiesc liber în mediu pe diverse materiale organice , iar infecția pulmonară primară se dobândește prin inhalarea conidiilor.

6.3 Fiziopatologie

Principalii factori predispozanți pentru infecție sunt transplanturile de rinichi, inimă, plămâni și măduvă osoasă (5 până la 25%), leucemia acută (5 până la 25%), boala granulomatoasă cronică (25 până la 40%), medicamentele citotoxice (5%) și SIDA (5 până la 12%). Aspergiloza pulmonară este frecvent o infecție nosocomială .

6.4 Tablou clinic

Principalele forme clinice de aspergiloză sunt pulmonară, otică, sinusală paranazală, cutanată și sistemică. Forma pulmonară este cea mai frecventă și se caracterizează prin infiltrate inflamatorii care progresează spre noduli și cavitații; pot fi prezente și hemoptizie și îngroșare pleurală. Aspergiloamele se dezvoltă în unele cazuri cronice. Simptomele nu sunt întotdeauna severe; acestea includ de obicei tuse, dureri în piept, stare generală de rău și febră ușoară.

Aspergiloza sinusurilor paranazale poate fi acută sau cronică. Forma acută se prezintă cu febră, rinoree, cefalee, durere facială și necroză palatină. Forma cronică este caracterizată prin cefalee, durere facială unilaterală, edem, fibroză și obstrucție nazală. Aspergiloza oculară începe cu keratită care progresează spre endoftalmită și retinită, ducând în cele din urmă la pierderea totală a ochiului . Formele cutanate și otice sunt localizate și adesea asimptomatice. Aspergiloza diseminată sistemică este foarte gravă și uneori fatală; poate afecta plămânii, sistemul nervos central, inima, rinichii, tiroida, splina și ficatul, printre alte organe.

6.5 Diagnostic de laborator

Examinarea microscopică a sputei sau secrețiilor bronșice - obținute prin aspirație relevă hife tipice, dihotomice sau fragmentate. Pe culturi de agar Sabouraud cu dextroză, fără antibiotice, se dezvoltă colonii filamentoase, verzi sau maro, în decurs de trei până la cinci zile. Speciile *de Aspergillus* sunt identificate prin morfologia microscopică a coloniilor.

Serologie. Aceasta este foarte utilă și se utilizează tehnici precum imunodifuzia cu agar, contraimunoelectroforeza și ELISA. Unele tehnici moleculare, cum ar fi PCR și RFLP, sunt utilizate ca o resursă rapidă și specifică.

6.6 Histopatologie

Colorația cu hematoxilină-eozină (HE), Gomori-Grocott sau PAS demonstrează prezența unor filamente scurte, dihotomice, septate, înconjurate de infiltrat inflamator cu neutrofile și, mai consistent, se observă granuloame cu necroză centrală și fibroză periferică (Fig. 48-6; vezi insertul color).

6.7 Tratament

Medicamentul de primă linie, fiind cel mai eficient, este amfotericina B, intravenos, în doză de 0,8 până la 1,0 mg/kg la fiecare trei zile (vezi histoplasmoză). Alte medicamente utile includ itraconazol oral, 400 mg/zi; voriconazol, 4 mg/kg/zi, intravenos sau 200 până la 400 mg/zi pe cale orală; și caspofungină, 50 până la 70 mg/zi, intravenos.

7. PNEUMOCISTOZĂ

Pneumocistoza este o infecție reemergentă și foarte importantă - datorită numărului mare de cazuri diagnosticate. Ciuperca cauzatoare a fost considerată un protozoar încă de la descoperirea sa de către C. Chagas în 1909. În 1912, A. Carini a studiat chisturile la șobolani, iar P. Delanoe a numit-o *Pneumocystis carinii.* În 1988, J.C. Edman a determinat, prin analiza ADN-ului, natura fungică a acestui microorganism . Otto Jirovec, în 1994, a confirmat că este o ciupercă. În cele din urmă, în 1999, J.R. Frenkel a numit specia care provoacă pneumocistoza la om *P. jiroveci* .

7.1 Epidemiologie

Se găsește în întreaga lume; cel mai probabil mecanism de infecție este inhalarea. Populația este expusă de la o vârstă foarte fragedă, deoarece 75% dintre copiii cu vârsta peste patru ani au anticorpi împotriva *Pneumocystis* . Pneumocistoza se observă în principal la copiii prematuri, malnutriți și la cei cu deficiențe imune înnăscute. La pacienții cu SIDA, se observă la 60 până la 80% și mai rar la pacienții cu cancer, tumori maligne hematologice și transplanturi de măduvă osoasă și organe solide, în principal transplanturi pulmonare.

7.2 Etiologie

Pneumocystis jiroveci este singura specie care provoacă pneumocistoză la oameni și este un parazit obligatoriu al acestora. *P. carinii* și alte specii sunt izolate de la animale. Are o fază asexuată și una sexuală; în prima, formele trofice, sau drojdiile, se înmulțesc prin fisiune binară. Faza sexuală începe cu conjugarea a două drojdii haploide pentru a forma un ascus imatur care se dezvoltă într-un ascus matur care conține opt ascospori; când sunt eliberați, aceștia se dezvoltă în noi drojdii pentru a reîncepe reproducerea asexuată.

7.3 Fiziopatologie

Infecția este asociată cu indivizii cu o scădere a limfocitelor CD4+ < 200/mm3 · P. *jiroveci* crește permeabilitatea alveolocapilară, cu exudat proteic spumos abundent care provoacă insuficiență respiratorie.

7.4 Tablou clinic

Este o infecție predominant pulmonară; se prezintă ca o pneumonie cu exudat proteic intraalveolar, provocând insuficiență respiratorie severă și deces dacă nu este tratată prompt. Se manifestă ca pneumonie cu tuse, crepitații abundente, tahipnee, tahicardie, dispnee și cianoză. Simptomele generale includ febră, stare generală de rău, pierdere în greutate și prostrație. La copii, tusea și febra sunt de obicei ușoare, dar crepitațiile și cianoza sunt intense. Formele extrapulmonare sunt rare, afectând măduva osoasă, splina, ganglionii limfatici, tractul digestiv, inima, sistemul genitourinar și pielea.

7.5 Diagnostic de laborator

Drojdii mici, elipsoidale, amoeboide, cu diametrul de 0,5 până la 1,5 μm, se observă în spută, lichidul de lavaj bronhoalveolar și țesutul bioptic transbronșic. Ascii de *Pneumocystis jiroveci* sunt sferici, cu diametrul de 5 până la 8 μm și cu pereți groși; conțin opt ascospori care, la eliberare, se alungesc și se dezvoltă în noi drojdii. Cultura de *Pneumocystis nu a fost încă realizată* .

Serologie. Imunofluorescența indirectă cu anticorpi monoclonali este cea mai utilă. Fixarea complementului, testul imunosorbent legat de enzime (ELISA) și testele imunoblot sunt, de asemenea, utile.

Tehnici moleculare. Amplificarea ADN-ului prin PCR în probe biologice este una dintre cele mai bune metode de diagnostic, chiar și în stadiile incipiente ale bolii; cu toate acestea, din cauza sensibilității ridicate a acestui test, nu are

întotdeauna valoare diagnostică.

7.6 Histopatologie

Drojdiile se colorează cu Giemsa, iar ascii cu Gomori-Grocott. Prin colorarea cu hematoxilină-eozină se observă hiperplazie și hipertrofie a pneumocitelor de tip II, edem, lărgirea septurilor alveolare și infiltrat interstițial de celule mononucleare constând din limfocite, histiocite și plasmocite; de asemenea, se observă un exudat eozinofil intra-alveolar corespunzător agregatelor de ascii și formelor de drojdie de *P. jiroveci.*

7.7 Radiologie

Prezintă infiltrate bilaterale, pneumotorax și ocazional noduli, cavitații, pneumatocel în forme cronice și imagini în sticlă mată (Fig. 48-7; vezi insertul color).

7.8 Tratament

Cele mai utile medicamente sunt: trimetoprim, 80 mg, și sulfametoxazol, 400 mg; la adulți și copii cu vârsta peste 12 ani, două comprimate la fiecare 12 ore, timp de 21 de zile; la copii cu greutatea cuprinsă între 8 și 40 kg, 5 până la 25 ml suspensie. Pentamidină, 3 până la 4 mg/kg, intramuscular sau intravenos, timp de 21 de zile. Atovaquonă, 750 mg/zi, timp de 21 de zile, la adulți. În cazurile severe, terapia se prelungește atât timp cât este necesar. Ocazional, starea pacientului se agravează în primele zile de tratament, dar ameliorarea începe în jurul celei de-a cincea zile.

8. Mucormicoză

Termenul mucormicoză se referă la infecțiile cauzate de oricare dintre speciile din ordinul Mucorales. Principalele genuri care cauzează boala sunt *Mucor, Rhizopus* și *Absida.* Este o micoză gravă, adesea întâlnită la copii. Forma rinocerebrală este cea mai frecventă, urmată de forma pulmonară. În 1885, Kurchenmeister a descris primul caz de mucormicoză; a numit microorganismul cauzator Mucor , iar desenele sale prezintă sporangii și hife neseptate. În același an, Paltauf a descris primul caz de afectare rinocerebrală. În 1895, Herla a descris colonizarea pulmonară cu *Mucor* sp. la un pacient cu cancer hepatic.

8.1 Etiologie

Majoritatea infecțiilor umane (60%) sunt cauzate de *Rhizopus arrhizus (R. oryzae),* atât forma rinocerebrală la pacienții cu acidoză diabetică, cât și forma pulmonară la pacienții cu imunocompromisi sever.

Toate aceste ciuperci sunt animale cu viață liberă și, prin urmare, au un potențial ridicat de a infecta pacienți imunocompromiși. Aceste Mucorale pot crește în condiții aerobe, anaerobe sau microaerofile, dar culturile probelor clinice sunt uneori negative.

Au fost descriși mai mulți factori predispozanți, inclusiv diabetul, cetoacidoza diabetică, terapia cu corticosteroizi, antibioticele sau ambele, leucemia, limfomul, terapia imunosupresoare, neutropenia, acidoza indusă de salicilat, bandajele adezive și arsurile, printre altele.

8.2 Epidemiologie

Mucormicoza pulmonară, deoarece depinde de starea imunologică a pacientului, nu are o distribuție geografică definită, iar numărul de cazuri publicate la nivel mondial este foarte limitat; cu toate acestea, în Mexic numărul de cazuri este în creștere, probabil din cauza creșterii factorilor imunosupresivi și a diabetului la adulți.

8.3 Tablou clinic

Deși boala este cunoscută încă din 1885, manifestările pulmonare au fost practic necunoscute până la apariția terapiilor antimicrobiene, imunosupresoare și antineoplazice. Prin urmare, mucormicoza pulmonară apare la pacienții cu boli preexistente grave. Manifestările pulmonare includ tuse, febră, producție de flegmă și durere pleuritică. Examinarea fizică a toracelui relevă crepitații cu dovezi de consolidare pulmonară și adesea o frecare pleurală. Când flegma este vizibilă, aceasta poate fi albă, galbenă, cu nuanțe de sânge sau, sincer, cu sânge. Pacienții par semnificativ deteriorați.

 Acestea sunt caracterizate prin infecții respiratorii severe și cu progresie rapidă, cu schimb de gaze afectat, în ciuda terapiei antibiotice convenționale. Disfonia, hemoptizia sau lărgirea mediastinală la radiografia toracică indică afectarea căilor respiratorii superioare.

Alte ciuperci, în special *Candida* și *Aspergillus,* pot provoca pneumonie și pot imita mucormicoza pulmonară. Deoarece tabloul clinic este imposibil de distins, diagnosticul definitiv se stabilește prin examinarea microscopică a țesutului obținut prin biopsie. În cazurile de candidoză, materialul bioptic prezintă pseudohife sau hife cu lățimea de 5 µm, care conțin celule de drojdie și blastoconidii. În cazurile de aspergiloză, în țesut se observă hife înguste, cu diametrul de până la 15 µm, cu ramificare acută. Atunci când nu se stabilește un diagnostic și un tratament precoce și adecvat, rezultatul mucormicozei este rapid fatal, de obicei în decurs de una până la două săptămâni.

8.4 Diagnostic de laborator

Examinarea directă a sputei sau a lichidului de lavaj bronhoalveolar relevă hife late, neseptate, cu diametru neregulat. Cultura țesuturilor dă rezultate variabile; o cultură pozitivă pentru Mucorales din spută sau lichidul de lavaj bronhoalveolar este foarte sugestivă pentru mucormicoză. Culturile de secreții și țesut bioptic arată colonii lânoase, albe, gri sau galbene, cu creștere rapidă (două până la trei zile). Microscopic, se identifică hife late, neseptate (5 până la 50 µm) și sporangii cu diametrul de până la 120 µm, conținând spori de 5 până la 15 µm, rizoizi, stoloni și columele. Caracteristicile morfologice ale acestor structuri permit diferențierea genului și, în unele cazuri, a speciilor.

8.5 Histopatologie

În acest studiu, mucormicoza invazivă este caracterizată prin invazia arterelor și arteriolelor cu embolizare, urmată de ischemie și necroză locală. Necroza cu infiltrate acute și cronice este principala caracteristică histopatologică. În țesutul infectat se observă hife largi, de formă panglică, neseptate sau cu puține septuri, cu diametrul de 10 până la 25 µm, cu ramificare în unghi drept.

Cele mai utile colorații sunt hematoxilină-eozină, PAS și Gomori-Grocott (Fig. 48-8; vezi insertul color).

8.6 Radiologie

Anomaliile radiografice raportate includ infiltrate nodulare, lobare sau cuneiforme; lărgirea mediastinală, bronhopneumonie, noduli solitari, modele miliare, cavitație, sfere fungice și revărsat pleural. Cele mai tipice constatări corespund invaziei vasculare de către ciupercă, care se poate manifesta ca un infiltrat nodular sau acinar nespecific care se dezvoltă în interiorul unei densități cuneiforme sau consolidări lobare. În ciuda acestui fapt, variabilitatea este considerabilă, iar diagnosticul de mucormicoză pulmonară nu se poate baza exclusiv pe constatările radiologice.

8.7 Tratament

Tratamentul pacienților cu mucormicoză a fost foarte limitat, deoarece majoritatea cazurilor sunt diagnosticate tardiv sau *postmortem.* Controlul bolii de bază este cel mai important, deși poate cel mai dificil factor în gestionarea acestei afecțiuni. Administrarea de amfotericină B în dozele deja menționate (vezi histoplasmoză) este recomandată în asociere cu intervenția chirurgicală. În majoritatea cazurilor în care pacienții au supraviețuit, tratamentul a fost rezecție chirurgicală extinsă.

LITERATURĂ

Adderson EE. Histoplasmoza într-un centru de oncologie pediatrică. *J Pediatr,* 2004;144:100-106.

Barry SM, Johnson MA. „ Pneumonia *cu Pneumocystis carinii : o trecere în revistă a* problemelor actuale în diagnostic și tratament". *HIV Med,* 2001;2:123-132.

Bigby TD, Serota ML, Tierney, Jr, LM, Matthay MA. Spectrul clinic al - mucormicozei pulmonare. *Chest,* 1986;89:435-439.

Castañeda-Godoy R, Laniado-Laborín R. Coexistența tuberculozei și a coccidioidomicozei. Prezentarea a două cazuri. *Rev Inst Nal Enf Resp Mex* , 2002;15:98-101.

Chiller TM, Galgiani JN, Stevens DA. Coccidioidomicoză. *InfecDis Clin North - Am,* 2003;17:41-57.

González-Ochoa A, Felix D. Distribuția geografică a reactivității cutanate la histoplasmină în Mexic. *Rev Invest Salud Pública,* 1971;31:74-77.

Guelfand L, Grisolia P, Bozzano C, Kaufman S. Compararea metodelor pentru identificarea celor mai comune drojdii în laboratorul de microbiologie clinică. *Rev Arg Microbiol,* 2003;35:49-53.

Hernández-Hernández F, Córdova-Martínez E, Manzano-Gayosso P, López-Álvarez R, Bazán-Mora E, López-Martínez R. Frecvența micozei la pacienții cu imunodepresie dintr-un spital regional din Mexico City. *Sal Públ Méx,* 2003;45:455-460.

Hidalgo A. Radiologia infecțiilor fungice invazive ale sistemului respirator. *Rev Iberoam Micol,* 2007;24:14-18.

Kirkland TN, Fierer J. Coccidioidomicoza. O boală infecțioasă reemergentă . *Emerg Infect Dis,* 1996;2:192-199.

Kwon-Chung KJ, Bennett JE. Micologie medicală. Philadelphia: Lea & Febiger, 1992;866.

López-Martínez R, Soto-Hernández JL, Ostrosky-Zeichner L, Castañón-Olivares LR, Ángeles-Morales V, Sotelo J. *Cryptococcus neoformans* var . *gatti* printre pacienții cu meningită criptococică din Mexic. Primele observații. *Mycopathologia,* 1996;134:61-64.

Mitchel TG, Perfect JR. Criptococoza în era SIDA - la 100 de ani de la descoperirea *Cryptococcus neoformans* . *Clin Micobiol Rev* , 1995;8:515-548.

Pfaller MA, Diekema DJ, Jones RN, Messer SA, Hollis RJ, Grupul de participanți SENTRY. Tendințe în sensibilitatea la antifungică a *Candida* spp. izolate de la pacienți copii și adulți cu infecții ale sângelui: Programul de supraveghere antimicrobiană SENTRY, 1997-2000. *J Clin Microbiol* , 2002;40:852-856.

Rippon JW. Micologie medicală. Ciupercile patogene și actinomicetele patogene. Ediția a 3-a. Philadelphia: WB Saunders Co. 1988;797.

Stringer JR, Beard CB, Miller, RF, Wakefield AE. „Un nou nume *(Pneumocystis jiroveci)* pentru *Pneumocystis* la oameni". *Emerg Infect Dis,* 2002;8:891-896.

Taylor ML, Chavez-Tapia CB, Vargas-Yañez R, Rodriguez-Arellanes G, Peña-Sandoval GR, Toriello C, Pérez A, Reyes-Montes MR. Condiții de mediu care favorizează infecția liliecilor cu *Histoplasma capsulatum* în adăposturile mexicane. *Am J Trop Med Hyg,* 1999;61:914-919.

Taylor ML, Reyes-Montes MR, Chavez-Tapia CB, Curiel-Quezada E, Duarte-Escalante E, Rodriguez-Arellanes G, Peña-Sandoval GR, Valenzuela-Tovar F. Ecology and molecular epidemiology finding of *Histoplasma capsulatum,* in Mexico. *Res Adv in Microbiology,* 2000;1:29-35.

CAPÍTULO 49

Alergie și infecție

Dr. Esther Valencia Barajas / Dr. Benjamín Zepeda Ortega

Conținut

- 1. Introducere
- 2. Epidemiologie
- 3. Efectul infecții respiratorii virale la pacienții cu astm bronșic
- 4. Modificări fiziopatologic cauzat de virusuri
- 5. Participarea celulele sistemului imunitar în infecțiile virale și astmul
- 6. Mediatori chimici
- 7. Mecanisme neuronale
- 8. Căi moleculare
- 9. Interacțiuni între infecții virale și alți factori
- 10. Astmul și infecțiile bacteriene
  - 10.1 Aspergiloza și astmul
  - 10.2 Astm și sinuzită
  - 10.3 Rinosinuzita și alergia
    - 10.3.1 Introducere
    - 10.3.2 Definiții
    - 10.3.3 Clasificare
- 11. Sinuzită
  - 11.1 Definiţie
  - 11.2 Epidemiologie
  - 11.3 Fiziopatologie
  - 11.4 Clasificare
  - 11.5 Manifestări clinice
  - 11.6 Diagnostic
  - 11.7 Tratament
- 12. Otita medie și alergia
  - 12.1 Epidemiologie
  - 12.2 Patogeneză
- 13. Diagnostic
- 14. Diagnostic diferenţial
- 15. Tratament
- Literatură

1. INTRODUCERE

Infecțiile cauzate de virusuri, *Chlamydia* și *Mycoplasma* au fost implicate în patogeneza astmului. Dintre acești trei agenți patogeni, virusurile și-au demonstrat implicarea epidemiologică în astm în cel puțin trei moduri. În primul rând , în timpul copilăriei, unele virusuri declanșează fenotipul astmului în primul deceniu de viață. În al doilea rând, odată ce astmul a fost recunoscut clinic, infecțiile virale pot provoca exacerbări atât în fenotipurile de astm intermitent, cât și în cele persistente. În al treilea rând, și paradoxal, s-a considerat că unele infecții previn dezvoltarea bolilor alergice ale tractului respirator, inclusiv astmul. Efectele imunologice ale microbilor diferă în funcție de agentul infecțios și de locul infecției. Majoritatea agenților infecțioși provoacă un răspuns limfocitar Th1 puternic, o parte esențială a răspunsului gazdei. Cu toate acestea, unii agenți patogeni, în principal virali, pot dezvolta un răspuns Th2, crescând riscul de sensibilizare alergică și astm bronșic.

Răspunsul tipic implică o combinație a sistemului imunitar înnăscut și a celui adaptiv. Elementele nespecifice, cum ar fi neutrofilele și macrofagele, înghit și distrug agentul invadator. Celulele ucigașe naturale recunosc și distrug celulele infectate cu virus pe baza modificărilor proteinelor naturale de suprafață ale celulei. Toate celulele, inclusiv celulele NK (natural killer), neutrofilele, macrofagele, mastocitele, bazofilele și celulele epiteliale, eliberează citokine. Citokinele sunt imunoreglatoare în răspunsul imun antiviral.

Imunitatea specifică include anticorpi produși de limfocitele B și limfocitele T, celulele dendritice și celulele de memorie în

timpul reinfecției. În infecția primară:

1. Nivelurile maxime ale virusului sunt atinse în a doua zi.
2. Interferonii de tip 1 sunt activi până în a treia zi și nu sunt observabili până în a opta zi.
3. INF poate activa celulele NK, care sunt prezente încă din a treia zi, cu un vârf maxim în a patra zi.
4. Celulele NK distrug celulele infectate și eliberează citokine.

Limfocitele T inițiază producția de citokine și modifică - expresia moleculelor de adeziune din endoteliul țesutului inflamat, așa cum vom discuta mai târziu. Celulele dendritice depun antigenul viral regional în ganglionii limfatici, care poate fi apoi prezentat limfocitelor T. Expresia maximă a limfocitelor CD4+ se observă în ziua 4; limfocitele CD8+ în ziua 6; iar limfocitele citotoxice CD8+ ating vârful în ziua 7, scăzând ulterior și devenind nedetectabile până în ziua 14. Limfocitele de memorie CD4+ și CD8+ persistă pe tot parcursul vieții.

Între timp, celulele B inițiază producția de anticorpi :

1. IgA mucoasal în a treia zi.
2. IgM seric în zilele 5 și 6.
3. IgG seric în zilele 7 și 8.
4. Toate acestea, pe o perioadă de două-trei săptămâni.
5. IgA este nedetectabil după trei până la șase luni.
6. IgG seric rămâne pe tot parcursul vieții.

Răspunsul imun secundar implică o mobilizare rapidă a limfocitelor T și B ca răspuns specific. În zilele trei și patru, există o creștere rapidă a limfocitelor T și a celulelor NK.

2. EPIDEMIOLOGIE

Infecțiile virale sunt cea mai frecventă cauză a respirației șuierătoare la copii și adulți cu astm bronșic.

Acest lucru se datorează dovezilor indirecte din studiile populaționale care arată variații sezoniere ale episoadelor de respirație șuierătoare la copiii mici și adulții cu astm bronșic.

Alte studii au demonstrat o rată crescută de detectare a virusului la persoanele care suferă de atacuri de astm; adică 10 până la 85% la copii și 10 până la 44% la adulți. Majoritatea virusurilor izolate sunt rinovirusuri (RV), prezente în 50% din atacurile de astm induse de virusuri. Adenovirusurile, - terovirusurile și coronavirusurile sunt mai puțin frecvente, iar virusul gripal este observat doar în timpul epidemiilor anuale. La copii, infecțiile cu virusul sincițial respirator (VSR) au primit o atenție considerabilă datorită predilecției lor pentru inducerea unui model respirator numit bronșiolită, care are semne și simptome clinice similare cu cele ale astmului la copii și adulți. Între 1980 și 1996, rata de spitalizare a copiilor cu bronșiolită a crescut substanțial, la fel ca și proporția de spitalizări ale copiilor cu infecții ale tractului respirator inferior asociate cu bronșiolita; VSR este agentul cauzal în 70% din cazuri. Studiile epidemiologice cu confirmare virologică au demonstrat în mod convingător că majoritatea exacerbărilor astmatice, atât la copii, cât și la adulți, sunt precedate de infecții ale tractului respirator superior timp de aproximativ 30 de ani, iar această constatare a fost confirmată în mai multe studii care utilizează tehnici actualizate și sensibile pentru detectarea virusurilor (de exemplu, reacția în lanț a polimerazei cu transcriptază inversă sau RT-PCR). Ocazional, în special la copiii mici, răceala comună este singurul declanșator al respirației șuierătoare și al simptomelor însoțitoare. Johnson și colab. au efectuat un studiu longitudinal la copii cu vârste cuprinse între nouă și unsprezece ani și au detectat virusuri în 80% din episoadele de respirație șuierătoare sau funcție pulmonară scăzută; virusul cel mai frecvent identificat a fost rinovirusul.

Cu toate acestea, în ceea ce privește cercetarea - evenimentelor legate de alergeni, se cunosc puține lucruri despre mecanismele prin care virusurile induc exacerbări ale astmului. Un răspuns integrat își are originea în invazia agentului patogen în timpul infecției respiratorii virale. Elementele acestui răspuns includ sistemele respirator, imunitar și nervos. Epiteliul căilor respiratorii, locul replicării virale, generează un răspuns antiviral înnăscut și coordonează răspunsul care implică factori subepiteliali și imuni. Se generează un răspuns imun local și sistemic pentru a proteja împotriva infecțiilor ulterioare. Semnalele neurologice sunt generate pentru a controla sau coordona inflamația. Mai multe dintre aceste răspunsuri sunt alterate la astmatici, rezultând hiperreactivitate bronșică (BHR), care contribuie la dezvoltarea exacerbărilor după infecție.

Deși nu a fost încă dovedit, respirația pe gură și drenajul postnatal pot contribui, de asemenea, la dezvoltarea infecțiilor respiratorii virale. Toate virusurile respiratorii au fost asociate cu exacerbări ale astmului; cu toate acestea, există puține dovezi privind efectele diferențiale ale diferiților agenți virali și capacitatea lor de a declanșa astmul; majoritatea dovezilor relevante provin din studii asupra rinovirusurilor umane.

Acest lucru a ridicat întrebarea dacă astmaticii sunt mai predispuși la infecții cu rinovirus. Studiile

 Studii recente sugerează că răspunsul este nu. Corne și colab . au demonstrat că infecțiile cu rinovirus nu sunt mai frecvente la persoanele cu astm comparativ cu cele fără astm (10% *față de* 9%). Cu toate acestea, pacienții cu astm tind să dezvolte mai multe simptome ale tractului respirator inferior ca răspuns la o răceală comună.

3. EFECTUL INFECȚIILOR RESPIRATORII VIRALE LA PACIENȚII CU ASTM BRONȘIC

Virusul sincițial respirator (VSR) provoacă mai multe epidemii anuale de boli respiratorii la nivel mondial decât orice alt virus. În climatele temperate, epidemiile durează între trei și cinci luni, atingând vârful iarna. Epidemiologia anuală este consistentă pe toate continentele și de la an la an. Aceste virusuri au fost inițial izolate de la cimpanzei, dar au devenit curând evidente ca virusurile responsabile de epidemiile de boli respiratorii, în special la sugari. Între 0,5 și 2% dintre toți copiii sunt spitalizați cu obstrucție a căilor respiratorii cauzată de VSR. Majoritatea acestora sunt diagnosticați cu „bronșiolită". Mai multe studii prospective și retrospective de-a lungul deceniilor au arătat că acești copii prezintă niveluri crescute de simptome respiratorii recurente în anii următori. La copiii de vârstă școlară, infecția anterioară cu VSR poate crește riscul de a dezvolta astm de până la zece ori. Într-un studiu care a inclus 140 de copii, prevalența cumulată a astmului a fost de 30% în grupul VSR și de 3% în grupul de control. O evaluare multivariată a potențialilor factori de astm și sensibilizare alergică la cei 140 de copii a demonstrat că infecția cu VSR a avut cel mai mare factor de risc independent pentru astm. Când respirația șuierătoare este simptomul dominant în timpul unei infecții virale ale tractului respirator inferior, există un risc mai mare de a dezvolta ulterior astm, comparativ cu copiii care au bronșiolită fără respirație șuierătoare sau alte tipuri de infecții ale tractului respirator inferior. Într-un subset de copii cu respirație șuierătoare, alți factori, cum ar fi antecedentele personale sau familiale de atopie și eozinofilie, au fost predictori importanți ai dezvoltării astmului.

Au fost propuse mai multe mecanisme prin care rinovirusurile pot provoca exacerbări ale astmului, inclusiv - infecția directă a tractului respirator inferior, scăderea funcției pulmonare, creșterea reactivității bronșice și reglarea expresiei la suprafața celulară a moleculei de adeziune intracelulară 1 (ICAM-1) în epiteliu.

În timpul unei infecții virale există edem al peretelui căilor respiratorii, metaplazie a celulelor caliciforme, alterarea funcției surfactantului și a compoziției mucusului, din cauza resturilor celulare, excesului de proteine plasmatice, funcție alterată a căilor respiratorii mici din cauza creșterii permeabilității epiteliale și endoteliale, ceea ce poate duce la hiperreactivitate bronșică.

Leziunile epiteliale cauzate de virus duc la îngustarea căilor respiratorii din cauza pătrunderii celulelor epiteliale moarte în lumen, scăderea clearance-ului mucociliar, creșterea expunerii terminațiilor nervoase senzoriale la iritanți, scăderea producției de bronhodilatatoare (PGE2 ، NO și endopeptidază) și scăderea metabolismului altor bronhoconstrictori (substanța P, neurokinina A). Alți mediatori proinflamatori descriși mai jos pot contribui, de asemenea, la hiperreactivitatea bronhopulmonară (BPHR).

Infecția virală induce o hipersensibilitate respiratorie (HR) mai mare la pacienții cu alergii respiratorii decât la grupul de control sănătos. După o infecție virală, răspunsul la alergen crește . S-a sugerat că repararea epitelială defectuoasă, caracteristică astmului și puternic corelată cu HR, este amplificată în prezența citokinelor derivate din Th2. Durata HR postvirală poate dura până la șapte săptămâni la copiii cu astm controlat. Deși durata HR postvirală nu pare a fi mai lungă la pacienții atopici, numărul crescut de răceli comune simptomatice poate fi cumulativ și poate duce la o HR mai prelungită.

4. MODIFICĂRI FIZIOPATOLOGICE CAUZATE DE VIRUȘI

Virusurile respiratorii pătrund și se reproduc în celulele epiteliale care căptușesc atât tractul respirator superior, cât și cel inferior. Gradul de deteriorare a celulelor epiteliale variază în funcție de tipul de virus. Virusul gripal poate provoca necroză epitelială extinsă, în timp ce rinovirusul provoacă leziuni epiteliale reduse; *in vitro* , rinovirusul poate fi citotoxic în anumite circumstanțe. Moartea sau deteriorarea celulelor epiteliale poate crește permeabilitatea epitelială și poate crește expunerea fibrelor nervoase senzoriale la iritanți sau alergeni. Aceste efecte contribuie la hiperreactivitatea respiratorie (HR) indusă de infecțiile virale. Celulele epiteliale moarte, împreună cu alte celule inflamatorii din lumenul căilor respiratorii, contribuie, de asemenea, la obstrucția căilor respiratorii.

Totuși, epiteliul tractului respirator inferior nu acționează doar ca o simplă barieră fizică, ci joacă și un rol important în răspunsurile inflamatorii și imune. Celulele epiteliale bronșice sunt factori determinanți majori ai răspunsului inflamator prin producerea de citokine și chemokine.

Moleculele de adeziune exprimate pe suprafața celulelor epiteliale și endoteliale participă, de asemenea, la recrutarea celulelor inflamatorii. Acestea includ molecula de adeziune intercelulară 1 (ICAM-1; CD54), receptorul pentru majoritatea rinovirusurilor, și ligandul natural al p2 ـ integrina CD11a. Infecțiile virale reglează expresia ICAM-1, care promovează infiltrarea leucocitelor și facilitează aderența și intrarea rinovirusurilor în celulele gazdă. Un rol similar poate fi atribuit moleculei de adeziune a celulelor vasculare 1 (VCAM-1; CD106), care este, de asemenea, reglată de infecția virală și recrutează în mod specific eozinofile.

O caracteristică importantă a epiteliului în astm este susceptibilitatea sa particulară la deteriorare. Dezechilibrul dintre moartea celulară și proliferare este considerat crucial în fiziopatologie și patologie, iar virusurile pot interfera cu acest echilibru. De exemplu, infecția cu rinovirus poate întârzia repararea epitelială. Gradul de citotoxicitate virală poate depinde de tipul de agent patogen, dar și de...

Este afectat de celulele epiteliale ale gazdei. Rinovirusul devine citotoxic doar în culturi cu celule separate, o situație care seamănă cu deteriorarea deja prezentă în epiteliu în astm. Mai mult, rinovirusul este capabil să infecteze mușchiul neted *in vitro* , inducând răspunsuri constrictoare și reducând relaxarea mediată de receptorii adrenergici, deși semnificația efectului său clinic este necunoscută. Glandele submucoase infectate cu rinovirus produc IL-8, care contribuie la inflamația neutrofilelor și la creșterea eozinofilelor în epiteliul căilor respiratorii prin secreția de factori chemotactici pentru aceștia (RANTES, GM-CSF).

Principalele componente structurale ale epiteliului căilor respiratorii, fibroblastele și matricea, sunt active fiziologic în timpul morfogenezei fetale. S-a sugerat că acestea sunt reactivate în timpul astmului și sunt responsabile de remodelarea epitelială patologică ca urmare a deteriorării cronice. Celulele infectate cu virusuri produc cantități crescute de factor de creștere a fibroblastelor 2 (FGF-2) și factor de creștere endotelial vascular (VEGF). În plus, disreglarea metaloproteinazelor matriceale, care reglează depunerea de colagen, poate afecta, de asemenea, remodelarea. Virusurile cresc producția acestor metaloproteinaze, ducând la deteriorarea matricei extracelulare și, probabil, la repararea anormală a mucoasei în astm.

5. PARTICIPAREA CELULELOR SISTEMULUI IMUNITAR LA INFECȚIILE VIRALE ȘI ASTM

Răspunsul imun celular la infecția virală în tractul respirator inferior cuprinde mai multe celule: monocite și macrofage, celule dendritice, mastocite și bazofile, eozinofile, neutrofile, celule NK (sau celule natural killer), limfocite B și interacțiunea acestora cu virusul prin mecanisme IgE dependente .

90% din macrofagele alveolare din tractul respirator inferior participă la fagocitoza timpurie a particulelor virale și ca celule prezentatoare de antigen pentru celulele T.

Infecțiile pot stimula monocitele să producă IL-8, TNF-α (RV), IL-16-1β, TNF-α și IFN-γ (gripa A).

Celulele dendritice acționează ca celule prezentatoare de antigen atât pentru alergeni, cât și pentru agenți patogeni. Ele induc răspunsuri imune primare și reglează răspunsul mediat de celulele T.

Infecția cu RV crește numărul de celule CD3+, CD4+ și CD8+ din submucoasa epitelială. Astmul este o reacție inflamatorie de tip Th2. Numeroase studii au demonstrat inhibarea reciprocă a celulelor Th1 și Th2, iar infecția cu RV-16 cu rinită alergică sau astm produce un dezechilibru în producția de citokine a acestor celule în spută, ceea ce este legat de severitatea simptomelor. Celulele CD8+ pot regla echilibrul celulelor CD4+ (Th1/Th2) și pot produce IL-5, inducând producția de eozinofile în căile respiratorii.

Mastocitele stimulează eliberarea de histamină, un mediator preformat, iar leucotriena C4 este unul dintre principalii mediatori în faza târzie a bronhospasmului. Alți mediatori derivați din mastocite, cum ar fi leucotrienele B2 și D2 și prostaglandina F2, pot provoca tracțiunea căilor respiratorii.

Eozinofilele pot persista până la șase săptămâni la subiecții astmatici, iar în sputa subiecților infectați cu RV a fost detectată o creștere a proteinei cationice a eozinofilelor. GM-CSF stimulează producția de eozinofile în măduva osoasă și, de asemenea, prelungește durata de viață a eozinofilelor în țesuturi.

Neutrofilele se numără printre celulele implicate în astmul indus de virusuri prin generarea de superoxid și citokine. În aspiratele nazofaringiene și lichidul de lavaj bronșic, neutrofilele sunt celulele primare recrutate în timpul fazei acute a răcelii comune, probabil datorită IL-8 sau leucotrienei B4. La adulții care se prezintă la departamentul de urgență cu astm acut și infecție virală, în spută se găsesc niveluri crescute de neutrofile și elastază neutrofilă. Proteazele neutrofile sunt secretagogi puternici pentru glandele submucoase și pot crește producția de mucus, contribuind la obstrucția căilor respiratorii. Neutrofilele sunt cele mai abundente celule non-epiteliale din spută în timpul unei exacerbări astmatice și se corelează cu simptome asemănătoare gripei și astmului. În plus, virusurile reglează producția de superoxid, chemotaxia și aderența neutrofilelor. Nivelurile de mieloperoxidază neutrofilă se corelează cu severitatea simptomelor cauzate de o infecție virală.

Celulele NK sunt componente importante ale răspunsului imun înnăscut și participă la citotoxicitatea mediată celular, sau apoptoza, a celulelor țintă. Acestea au un receptor asemănător imunoglobulinei și recunosc HLA-A, B și C, precum și receptorul CD49/NKG2A, care interacționează cu HLA-E pentru recunoașterea MHC clasa I, promovând astfel distrugerea celulelor infectate.

Infecțiile virale pot crește recrutarea și activarea eozinofilelor, contribuind la respirația șuierătoare reumatică (RWH) atât la copii, cât și la adulți, iar prezența acesteia persistă timp de șase până la opt săptămâni după infecție. Proteina bazică majoră (MBP), o proteină granulară a eozinofilelor, a fost găsită în secrețiile nazale ale pacienților cu respirație șuierătoare cauzată de rinovirus și virusul sincițial respirator (VRS). Acești copii au, de asemenea, niveluri crescute de RANTES și GM-CSF (factor de stimulare a coloniilor de granulocite și macrofage).

Incubarea *in vitro* a bazofilelor cu virusuri nu are ca rezultat eliberarea de mediatori chimici; cu toate acestea, s-a demonstrat că unele virusuri, cum ar fi virusul sincițial respirator, adenovirusul și virusul gripal, stimulează eliberarea de histamină din anti-imunoglobulina E. Stimularea bazofilelor poate apărea din cauza interferonilor rezultați din infecția respiratorie la nivelul tractului respirator superior, promovând eliberarea locală de histamină. Efectul virusurilor asupra mastocitelor a fost puțin studiat.

În urma unei infecții virale, cum ar fi gripa, celulele dendritice pulmonare (DC) declanșează un răspuns Th1, producând IFN-γ și factor de necroză tumorală (TNF). Celulele infectate cu virus sunt recunoscute în căile respiratorii de limfocitele CD4+ și limfocitele citotoxice CD8+. Această recunoaștere duce la moartea celulară.

 organismele infectate au deja eliberat citokine efectoare precum IFN-γ, care inițiază activitatea antivirală a răspunsului imun înnăscut.

creștere a numărului de celule CD4+ și CD8+ în epiteliul submucosal a fost demonstrată în biopsii bronșice atât la subiecți sănătoși, cât și la astmatici, în urma infecției cu rinovirus. IFN-γ, împreună cu interferonii de tip 1 (IFN-α și IFN-γ), joacă un rol important în starea antivirală . Cu toate acestea, un răspuns limfocitar CD8+ inadecvat în contextul unei infecții virale poate duce la exacerbări severe și chiar la deces din cauza astmului la pacienții cu astm. Echilibrul dintre celulele Th1 și Th2 este crucial pentru eliminarea virusului. Este bine stabilit faptul că replicarea virală este crescută în prezența citokinelor derivate din Th2. Nivelurile de IFN-γ sunt mai scăzute, iar producția de IL-4 este mai mare la pacienții cu astm atopic comparativ cu grupul de control normal și, de asemenea, se pare că există o prezentare virală anormală; cu toate acestea, nu se știe dacă răspunsul limfocitelor B la răspunsul viral este modificat în prezența astmului.

Macrofagele alveolare constituie majoritatea celulelor din spălările bronșice atât de la indivizi sănătoși, cât și de la cei astmatici. Sinteza ARN-ului rinovirusului pare a fi nedetectabilă în macrofage sau replicarea sa în aceste celule este minimă, sugerând că macrofagele pot servi ca celule permisive în timpul infecției virale *in vivo.*

6. MEDIATORI CHIMICI

Mediatorii inflamatori produși de celulele sistemului imunitar în timpul unei infecții virale provoacă atât un răspuns local, cât și sistemic. Acești mediatori, produși de epiteliu, sunt numeroși și includ IL-6, IL-8, IL-11, TNF-α , GM-CSF, exotaxine, RANTES și alții. Unele studii au demonstrat că nivelurile de IL-8 cresc la astmatici în urma unei infecții cu rinovirus, spre deosebire de persoanele sănătoase. Expirația de oxid nitric crește, de asemenea, la astmatici după o infecție cu rinovirus, ceea ce este invers corelat cu modificările funcției pulmonare, sugerând un mecanism de protecție împotriva hiperreactivității respiratorii (RH) post-infecție. Acești mediatori nu sunt exclusivi inflamației care urmează unei infecții virale; ei pot apărea și din expunerea la alți factori de mediu, cum ar fi fumul de tutun și particulele de motorină, care vizează epiteliul respirator și exacerbează boala alergică subiacentă. Sosirea celulelor sau activarea celulelor preexistente, cum ar fi mastocitele, eozinofilele sau neutrofilele, contribuie la o concentrație crescută de produse toxice, cum ar fi histamina, proteina bazică majoră, peroxidaza eozinofilă, mieloperoxidaza și peroxidaza eozinofilă, contribuind la deteriorarea epitelială și exacerbări. Kininele induc, de asemenea, bronhoconstricție prin intermediul căilor neuronale.

7. MECANISME NEURALE

Funcția pulmonară normală depinde în mare măsură de contracția mușchilor netezi, edemul mucoasei și secreția de mucus controlate de sistemele nervoase adrenergic, colinergic și non-adrenergic non-colinergic (NANC). Majoritatea modificărilor la acest nivel au fost studiate în principal pe modele animale. Kininele pot produce direct bronhoconstricție prin intermediul căii parasimpatice. Aceasta poate fi exacerbată de proteina bazică majoră, care interferează cu receptorul muscarinic M2. Stimularea căii neuronale crește eliberarea de histamină din mastocite în apropierea sinapselor nervoase. Infecția cu VSR (virusul sincițial respirator) induce modificări ale mastocitelor la nivelul sinapselor nervoase, rezultând bronhoconstricție indusă de substanța P (SP), care duce, de asemenea, la eliberarea de leucotriene și, la rândul său, de tahikinine și potențialele lor efecte. Răspunsurile inhibitorii și excitatorii ale NANC sunt, de asemenea, modificate în infecțiile virale. Virusurile gripale și parainfluenței, datorită efectului lor citotoxic, provoacă pierderea endopeptidazei neuronale, o enzimă din metabolismul tahikininelor, ceea ce duce la scăderea funcției acesteia și permite un efect exagerat al histaminei și kininelor la nivel epitelial.

La om, s-au observat modificări ale sistemului nervos senzorial în urma infecțiilor virale. Afectarea receptorilor din sistemul adrenergic este, de asemenea, posibilă, deși acest lucru nu a fost confirmat.

8. CĂI MOLECULARE

Genele reglează interferonii ca răspuns la infecția virală, inducând ulterior mediatori proinflamatori fie prin contactul cu receptori (de exemplu, ICAM-1), fie prin replicarea virală. Cu toate acestea, în acest proces complex par a fi implicate mai multe căi. Capacitatea infecțiilor virale de a activa factorii de transcripție pare a fi un eveniment central în răspunsul inflamator epitelial la infecțiile virale. Acesta pare a fi cazul moleculelor de adeziune, cum ar fi ICAM-1 și VCAM-1, sau al mediatorilor proinflamatori, cum ar fi IL-1, IL-6, IL-8, IL-11 și GM-CSF, prin intermediul factorului de transcripție NF-κB la nivelul regiunilor lor promotoare. Se acordă o atenție tot mai mare polimorfismului genetic care afectează susceptibilitatea la bronșiolita cauzată de virusul sincițial respirator și diferențelor acestuia față de astm.

9. INTERACȚIUNI ÎNTRE INFECȚIILE VIRALE ȘI ALȚI FACTORI

Atât în studiile prospective, cât și în cele retrospective, copiii care au avut infecții cu VSR prezintă un risc crescut de a dezvolta probleme respiratorii cronice. În rândul copiilor de vârstă școlară, un studiu a demonstrat o creștere de zece ori a incidenței astmului în rândul celor care au avut infecții cu VSR care au necesitat spitalizare, cu o prevalență cumulativă a astmului de 30% în grupul cu VSR comparativ cu 3% în grupul de control. Infecția cu VSR a fost, de asemenea, identificată ca fiind cel mai puternic factor de risc independent pentru dezvoltarea astmului. Cu toate acestea, posibilitatea ca diverși virusuri să poată induce boli alergice a fost un subiect de discuții și cercetări timp de trei decenii.

Nu se știe cu certitudine dacă pacienții astmatici sunt mai susceptibili la infecții respiratorii. Într-un studiu longitudinal recent, infecțiile cu RV au fost similare la pacienții astmatici și la grupul de control; cu toate acestea, intensitatea simptomelor tractului respirator inferior induse de infecție a fost mai severă și prelungită în grupul astmatic. S-a sugerat deja că producția de anticorpi protectori împotriva RV este suboptimală la persoanele atopice. Gradul de exacerbare a astmului este mai mare la pacienții cu astm și IgE crescut comparativ cu cei cu IgE scăzut. Respirația șuierătoare este, de asemenea, mai pronunțată la copiii cu infecție cu VSR dacă aceștia prezintă dovezi de atopie, susținând posibilitatea unei interacțiuni negative între atopie și virus la pacientul infectat. Prezența astmului/atopiei poate influența răspunsul la o infecție virală independent de prezența alergenilor.

În plus, unele studii epidemiologice au arătat că pacienții alergici care se infectează cu un virus prezintă un risc ridicat de a dezvolta o exacerbare severă a astmului dacă aceasta apare concomitent cu expunerea la alergeni. Se observă o recrutare crescută a eozinofilelor, o eliberare crescută de histamină, o hiperreactivitate bronșică accentuată și o probabilitate mai mare de răspuns astmatic întârziat. Mecanismul acestor modificări nu este bine înțeles, dar creșterea IL-13 în căile respiratorii, precum și răspunsul la infecția cu VSR cu recrutare de limfocite Th2, pot explica inflamația indusă de eozinofile și agravarea simptomelor alergice.

De asemenea, a fost demonstrată o legătură între poluarea aerului din interior și infecțiile respiratorii acute la copii. Azotul (NO_2) a primit o atenție deosebită, deoarece poate fi emis atât de gazul de gătit, cât și de automobile (poluanți de interior și de exterior). Copiii expuși la niveluri mai ridicate de NO_2, atât la școală, cât și acasă, resimt un disconfort crescut al tractului respirator superior, cum ar fi dureri în gât, răceli și absenteism școlar. Atunci când nivelurile ridicate coincid cu infecții virale, severitatea simptomelor de astm induse de virus crește. Expunerea la particulele de motorină crește, de asemenea, susceptibilitatea la infecțiile cu VSR și la receptorii acestora.

Inhalarea activă sau pasivă a fumului de țigară crește riscul de a dezvolta o răceală comună și de a prelungi durata acesteia. S-a demonstrat că la copii există o incidență mai mare a respirației șuierătoare în prezența fumului de tutun, precum și a spitalizărilor pentru astm, probabil datorită unui efect suplimentar asupra inflamației atopice. Un studiu recent efectuat pe 14 subiecți cu astm bronșic stabil și fără dovezi de infecție virală sau bacteriană cu trei săptămâni înainte de înscriere, efectuat pentru a detecta prezența rinocerontelor (VR) în biopsiile mucoasei bronșice, a constatat că 72% dintre pacienții cu astm bronșic aveau VR, comparativ cu 22% în grupul de control. VR a fost, de asemenea, asociat cu scăderea funcției pulmonare, un număr mai mare de eozinofile și leucocite în sânge și o includere mai mare a eozinofilelor în mucoasa bronșică. Prezența sa a fost asociată cu o severitate clinică crescută a bolii.

10. ASTM ȘI INFECȚII BACTERIALE

Relația dintre infecțiile bacteriene și astm nu pare a fi la fel de puternică ca cea din cazul infecțiilor virale. Un studiu prospectiv realizat la Universitatea din Wisconsin a analizat 16 pacienți care au prezentat 61 de episoade de astm; 42 de episoade au fost legate de infecții virale și doar unul de infecții bacteriene. Cei mai frecvenți agenți patogeni găsiți la pacienții astmatici au fost: *H. influenzae, S. pneumoniae,* streptococul beta-hemolitic, *S. aureus* și *Chlamydia pneumoniae.*

Există două dovezi puternice care susțin ideea că procesele bacteriene nu induc atacuri de astm. Una se bazează pe faptul că utilizarea antibioticelor nu a demonstrat că modifică cursul atacurilor de astm, iar a doua este că episoadele de respirație șuierătoare nu au fost asociate cu infecția cu niciun agent patogen dovedit. Cu toate acestea, acest lucru contrazice concluziile lui Korppi și colab., al căror studiu asupra pacienților astmatici care au prezentat atacuri cu dovezi ale unei componente infecțioase a arătat că 63% dintre aceștia au avut infecții bacteriene; cei mai frecvenți agenți au fost *H. influenzae* (34%) și *Chlamydia* (28%). Cu toate acestea, în ciuda acestor dovezi contradictorii, nu se poate îndoi că la pacienții astmatici cu un prognostic slab pe perioade prelungite, utilizarea frecventă a unor doze mari de steroizi, infecțiile bacteriene ar putea găsi un mediu favorabil pentru dezvoltarea lor. Rămâne de văzut dacă acestea joacă un rol direct sau indirect în agravarea inflamației existente în astmul bronșic.

10.1 Aspergiloză și asmă

Manifestarea aspergilozei asociate cu astmul este aspergiloza bronhopulmonară alergică (ABPA), caracterizată prin obstrucție reversibilă a căilor respiratorii cu infiltrate pulmonare tranzitorii, eozinofilie și febră, cauzată de un răspuns de hipersensibilitate la *antigenele Aspergillus.* Această asociere a fost descrisă pentru prima dată în 1952, iar sute de cazuri au fost raportate ulterior în Anglia și Statele Unite. Poate apărea la orice vârstă, dar predomină la pacienții sub 35 de ani. Cea mai frecventă specie *de Aspergillus* asociată cu ABPA este *Aspergillus fumigatus,* deși au fost implicate și alte specii. Sporii acestor organisme se găsesc în sol și materie organică în descompunere și sunt prezenți în aer pe tot parcursul anului, cu excepția perioadelor reci. La gazda atopică, colonizarea căilor respiratorii de *către Aspergillus* constituie o sursă puternică de antigene hifale. Aceste antigene declanșează o reacție mediată de IgE, care este responsabilă pentru simptomele bronhospastice acute ale bolii. Antigenul reacționează, de asemenea, cu anticorpii IgG precipitanți, care trebuie să fie, de asemenea, prezenți pentru ca boala să se manifeste. Reacția antigen-precipitină (IgG) este responsabilă de inflamația bronșică și de afectarea epiteliului pulmonar, care se manifestă prin semnele radiologice ale ABPA (bronșiectazie, fibroză, retracție pulmonară etc.).

Tabloul clinic al ABPA depinde de severitatea infecției. Cele mai frecvente simptome sunt obstrucția reversibilă a căilor respiratorii, infiltratele pulmonare tranzitorii, eozinofilia , febra, nivelurile crescute de IgE și tusea cu expectorație de dopuri mucoase maronii. Acestea sunt frecvent asociate cu rinită, conjunctivită, eczeme, urticarie și hipersensibilitate la alimente și medicamente. Testele funcționale pulmonare vor reflecta severitatea obstrucției bronșice, care poate prezenta uneori modificări ireversibile. Aceasta poate fi asociată cu difuzia deficitară a gazelor. Radiografic, în timpul atacurilor acute, există infiltrate pulmonare tranzitorii cu caracteristici omogene, slab definite, predominant în lobii superiori. Izolarea *Aspergillus* în spută este foarte rară, dar este mai probabil să fie izolat în lichidul de lavaj bronhoalveolar. IgE specific este de obicei crescut în timpul atacului acut și scade rapid după rezolvarea acestuia. Testele cutanate cu antigene *Aspergillus* demonstrează o reacție pozitivă imediată. Cheia tratamentului ABPA îl reprezintă corticosteroizii. Aceste medicamente accelerează rezoluția infiltratelor pulmonare și a simptomelor clinice și reduc, de asemenea, nivelurile serice de IgE și precipitină. Recomandările actuale pentru terapia cu corticosteroizi sunt utilizarea

prednisonului în doză de 0,5 mg/kg/zi până la dispariția leziunilor radiologice, urmată de o reducere treptată a dozei pe parcursul a câteva luni, monitorizând în același timp nivelurile serice totale de IgE pentru a evalua activitatea bolii. Există unele dovezi că sechelele cronice ale ABPA pot fi prevenite prin diagnosticare precoce și tratament prompt cu prednison. Ca și în cazul altor forme de boală reactivă a căilor respiratorii, cele mai utile medicamente pentru tratarea bronhospasmului sunt teofilina și beta-agoniștii inhalatori. Tratamentul cu antifungice, fie pe cale orală, fie inhalatorie, și desensibilizarea au arătat rezultate descurajante.

10.2 Astm și sinuzită

Această asociere demonstrează legătura dintre infecțiile tractului respirator superior și cele inferioare. S-a raportat că până la 80% dintre pacienții astmatici prezintă simptome ale tractului respirator superior, în timp ce între 5% și 15% dintre pacienții cu infecții ale tractului respirator superior sunt astmatici. S-a dezbătut mult dacă această relație reprezintă două manifestări distincte ale aceluiași fenomen sau dacă există o relație cauză-efect. Cei mai frecvenți agenți patogeni care cauzează infecții ale tractului respirator sunt *Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae și anaerobii orali. Moraxella catarrhalis* se găsește frecvent la copii . Există dovezi puternice care indică faptul că sinuzita împiedică gestionarea cu succes a unui atac de astm, așa cum este demonstrat de rezultatul favorabil observat atunci când componenta infecțioasă a tractului respirator superior este eliminată.

Pentru a explica această relație, a fost acceptată participarea eozinofilelor, precum și a mediatorilor inflamatori (leucotriene, prostaglandine D2 sau histamină) în procesele tractului respirator superior (așa cum s-a demonstrat în biopsiile nazale și lavajul sinusului maxilar la pacienții cu sinuzită). Acești mediatori pot fi aspirați în tractul respirator superior și, local, la nivel bronșic, pot induce un răspuns inflamator și bronhospasm. În cele din urmă, se observă existența unui reflex sinusal nazal-bronșic, care, la stimularea sinusurilor paranazale, produce bronhoconstricție mediată de sistemul parasimpatic colinergic.

10.3 Rinosinuzita și alergia

10.3.1 Introducere

Afecțiunile nazale și sinusale sunt foarte răspândite în copilărie și afectează semnificativ calitatea vieții celor care suferă de ele. Diagnosticul și tratamentul lor rămân controversate, deoarece mai mulți factori declanșatori, cum ar fi agenții infecțioși, alergici și de mediu, se suprapun adesea. Deoarece inflamația sinusurilor paranazale (sinuzita) este în majoritatea cazurilor precedată de inflamația mucoasei cavității nazale (rinită), termenul de **rinosinuzită este frecvent utilizat** . Prevalența bolilor alergice a crescut considerabil în ultimii 20-30 de ani, astfel încât bolile alergice sunt considerate acum o povară semnificativă în societățile occidentale. Identificarea corectă a alergiilor este importantă din numeroase motive. Dacă simptomele unui pacient sunt identificate ca fiind cauzate de alergii, atunci se stabilesc măsuri specifice pentru controlul și tratamentul acestora. La pacienții pediatrici, este deosebit de important să se identifice rudele de gradul întâi care prezintă un risc crescut de a dezvolta boli alergice. Acest lucru ar face posibilă adoptarea unor măsuri practice pentru a încetini progresia bolii alergice odată cu vârsta. Principalele simptome alergice la copiii mici sunt dermatita (eczema), tulburările gastrointestinale și respirația șuierătoare, în timp ce la copiii mai mari predomină astmul, rinita și conjunctivita.

10.3.2 Definiții

Rinită. Inflamația membranei mucoase care căptușește nasul, caracterizată prin unul sau mai multe dintre următoarele simptome: strănut, mâncărime, nas curgător și congestie nazală. Rinita este adesea însoțită de simptome care afectează structurile din apropiere, cum ar fi ochii, urechile, sinusurile și gâtul.

Sinuzită. Inflamația membranei mucoase care căptușește - sinusurile paranazale, secundară unor procese infecțioase și neinfecțioase, caracterizată prin următoarele simptome: secreții nazale (anterior sau posterior, care pot fi transparente sau mucopurulente), halitoză, tuse persistentă, obstrucție nazală, durere sau presiune facială, cefalee și tulburări olfactive. Utilizarea termenilor sinuzită și rinosinuzită a generat multe dezbateri; termenul de *sinuzită* implică faptul că boala este manifestarea unui proces infecțios la nivelul sinusurilor paranazale, în timp ce termenul *de rinosinuzită* implică faptul că atât mucoasa nazală, cât și cea sinusală sunt afectate simultan de un proces inflamator.

10.3.3 Clasificare

Rinita poate fi clasificată în funcție de durata și etiologia sa , așa cum se arată în Tabelul 49-1.

Tabelul 49-1. Clasificarea rinitei

1. Timpul de evoluție
   - Acut: < 14 zile
   - Cronică: > 14 zile

2. Etiologie
   - Alergic
     - Etiologie
       - mediată de IgE
       - Nu este mediat de IgE (eozinofile)
     - Periodicitate
       - Intermitent (anterior sezonier)
       - Persistent (fost peren)
     - Gravitaţie
       - Ușor
       - Moderat-sever
   - Non-alergenic
     - Infecțios
     - Acut: viral, bacterian
     - Cronice: difterie, *Klebsiella,* bacilul tuberculos, bacilul Hansen (lepră), agenți fungici *(mucor, aspergillus* etc.)
   - Neinfecțios
     - Vasomotor (neurogen sau idiopatic)
     - Non-alergic cu eozinofilie (NARES)
     - Ocupațional: substanțe chimice, praf industrial, poluare
     - Hormonale: pubertate, sarcină, boli tiroidiene
     - Induse de medicamente: AINS, AAS, antihipertensive, decongestionante topice, estrogeni orali, cocaină
     - Asociate cu patologii imunologice: sindromul Churg-Strauss, LES, sindromul Sjögren, sarcoidoza, granulomatoza Wegener
     - Alterări anatomice: deviație de sept, polipoză, hipertrofie adenoidă, atrezie coanală, neoplasme sau corpi străini
     - Alterări genetice: fibroză chistică, sindrom de diskinezie ciliară primară
     - Atrofice: vârstnici, postoperatorii, postradioterapie
     - Gustativ: asociat cu alimente picante sau condimentate

AINS, medicamente antiinflamatoare nesteroidiene; AAS, acid acetilsalicilic; LES, lupus eritematos sistemic.
Modificat după Quillen DM, Feller DB. Diagnosticarea rinitei: alergică vs. nonalergică. *Am Fam Physician* 2006;73:1583-90.

11. SINUZITĂ

Copiii prezintă, în medie, șase până la opt infecții ale tractului respirator superior (IVRS) pe an, dintre care 5 până la 10% sunt complicate de rinosinuzită, o afecțiune frecventă în practica pediatrică și otorinolaringologică. În majoritatea cazurilor, este dificil să se diferențieze între IVRS virale și rinosinuzita acută. Copiii pot dezvolta rinosinuzită cronică atunci când managementul și tratamentul medical convențional eșuează. Sinusurile paranazale sunt cavități pneumatice care înconjoară cavitatea nazală, formate din patru componente anatomice numite sinusuri maxilar, etmoid, sfenoid și frontal (două cavități pereche [frontal și maxilar] și două cavități simple [etmoid și sfenoid]), a căror formă, dimensiune și extindere diferă de la un individ la altul. Dezvoltarea și pneumatizarea sinusurilor paranazale variază în funcție de vârsta pacientului. De la naștere, sunt prezente sinusurile maxilar și etmoid. Pneumatizarea sinusurilor frontale începe în jurul vârstei de un an și se finalizează între șase și opt ani, în timp ce sinusul sfenoidal începe pneumatizarea la vârsta de trei ani și se finalizează până la vârsta de doisprezece ani. Fiziologia sinusurilor paranazale depinde de drenajul adecvat al secrețiilor prin permeabilitatea ostiilor *(* deschiderile de drenaj), integritatea clearance-ului mucociliar și calitatea secrețiilor mucoase. Mucoasa sinusurilor paranazale este compusă din epiteliu ciliat columnar stratificat, glande submucoase și celule caliciforme. Glandele submucoase produc un strat superficial de mucus care conține imunoglobuline, proteine specifice și nespecifice, cum ar fi lactoferina, care are o acțiune bactericidă puternică. Bacteriile sau substanțele străine prinse în mucoasa superficială a mucusului sunt transportate prin clearance mucociliar către *ostium* și își drenează conținutul în cavitatea nazală, cu eliminare ulterioară spre nazofaringe.

11.1 Definiţie

Sinuzita (mai cunoscută sub numele de rinosinuzită, deoarece afectează de obicei cavitatea nazală, iar în zilele noastre termenul de rinosinuzită este adesea folosit în loc de sinuzită) este inflamația membranei mucoase a căilor nazale și a sinusurilor paranazale secundară proceselor infecțioase și neinfecțioase. Infecțiile virale predispun la dezvoltarea sinuzitei bacteriene (80% din cazuri), în timp ce componenta alergică este semnificativă în restul de 20%.

11.2 Epidemiologie

Rinosinuzita este o afecțiune cu o creștere semnificativă și evidentă a prevalenței. Printre afecțiunile alergice și virale ale tractului respirator superior, rinosinuzita este una dintre cele mai frecvente afecțiuni ale tractului respirator. În prezent, nu există

date statistice în Mexic privind incidența acestei afecțiuni, în timp ce rapoartele Centrului Național pentru Statistică Sanitară din SUA indică faptul că în 1985 sinuzita era cea mai frecventă afecțiune, afectând 31,2 milioane de persoane, o cifră care a crescut la 50 de milioane în 1993.

11.3 Fiziopatologie

Un proces inflamator care implică membrana mucoasă a unuia sau mai multor sinusuri. *Rinosinuzita acută* este de obicei precedată de inflamația indusă de o infecție virală a sinusurilor. Rinosinuzita acută se dezvoltă în 5 până la 10% din infecțiile tractului respirator superior la copii. Se crede în prezent că creșterea și slăbiciunea imunologică a membranei mucoase și blocajul sinusal cauzat de infecția virală cauzează suprainfecția bacteriană a sinusului paranazal steril de către microorganisme locale. *Rinosinuzita cronică* este cauzată de ventilația și drenajul afectat al sinusurilor secundar blocajului osteomeatal al meatului mijlociu, care produce modificări inflamatorii la nivelul mucoasei nazale a sinusurilor paranazale.

Mecanismele patologice care determină cronicizarea rinosinuzitei au fost atribuite disfuncției mucociliare, mucostaxiei, hipoxiei ulterioare și secreției de produse microbiene. Etiologia rinosinuzitei poate fi alergică, iritativă sau infecțioasă (virală, bacteriană sau fungică *[Aspergillus, Rhizopus* și *Fusarium* la pacienții imunocompromiși]), cauzele virale fiind cele mai frecvente (rinovirus, gripă, parainfluenza și adenovirus). Rinosinuzita bacteriană reprezintă doar 0,5 până la 2% din cazurile de rinosinuzită acută și se dezvoltă de obicei după un episod de etiologie virală. În timp ce S. pneumoniae *, H. influenzae* și *M. catarrhalis* sunt microorganismele găsite în 75% din cazurile de rinosinuzită acută, în rinosinuzita cronică agenții cel mai frecvent izolați sunt *S. aureus, S. pyogenes, P. aeruginosa* , bacteriile anaerobe și agenții fungici. Lichidul obținut din irigarea sinusurilor la pacienții cu rinosinuzită cronică conține neutrofile, eozinofile, mastocite și bazofile. Concentrațiile mari de histamină, leucotriene și prostaglandină D2 indică implicarea acestor celule în inflamația cronică a sinusurilor. Infuzia continuă de neutrofile este atribuită efectului chemotactic al IL-8, care este sintetizată constitutiv de celulele epiteliale, celulele glandulare și leucocite. Rolul IL-3 este, de asemenea, important, deoarece este sintetizată de celulele T activate și permite stimularea, diferențierea și activarea macrofagelor, neutrofilelor, mastocitelor și eozinofilelor. Rinoreea prelungită care durează mai mult de 10 zile prezice o infecție bacteriană (90% la copiii cu vârsta cuprinsă între doi și șase ani și 70% la cei peste șase ani). Tabelul 49-2 prezintă microorganismele cel mai frecvent întâlnite, în funcție de durata infecției.

11.4 Clasificare

Din punct de vedere clinic, trebuie făcută o distincție între rinosinuzita acută, acută recurentă și cronică, pentru care se utilizează clasificarea modificată de Luna și Kennedy, după cum urmează:

- ***Sinuzită acută:*** prezența simptomelor timp de <12 săptămâni sau șase episoade pe an.
- ***Sinuzită acută recurentă:*** episoade recurente cu rezoluție completă a simptomelor.
- ***Sinuzită cronică:*** prezența simptomelor timp de >12 săptămâni sau >6 episoade pe an.

11.5 Manifestări clinice

Manifestările clinice ale *rinosinuzitei acute* includ obstrucție nazală, rinoree (care poate fi ocazional purulentă), secreții postnazale, cefalee severă care iradiază de obicei la sinusuri și vărsături frecvente, în special secundare acceselor de tuse. În *rinosinuzita cronică,* simptomele sunt mai puțin severe și se caracterizează prin obstrucție nazală și cefalee nespecifică. Semnele și simptomele majore includ rinoree purulentă, secreții postnazale, febră >39°C, sensibilitate facială și hiposmie sau anosmie. Semnele și simptomele minore includ halitoză, cefalee, edem periorbital, tuse persistentă și durere de dinți.

Tabelul 49-2. Etiologia rinosinuzitei

Caracteristici clinice	*Microorganisme comune*	*Microorganisme mai puțin frecvente*
Fără criterii de durată sau severitate	Rinovirus, adenovirus, virus gripal și parainfluenza	
Rinoree >10 zile, febră >39°C sau ambele, cu tuse diurnă >3 zile sau cefalee severă	*S. pneumoniae* (30%) *H. influenzae* (20%) *M. catarrhalis* (20%) Steril (30%)	*S. pyogenes* *S. aureus* Germeni Gram-negativi
Patologie dentară	Anaerobi	
Subacută (4 până la 12 săptămâni) sau cronică (>12 săptămâni)	Factori non-infecțioși: alergii, iritanți de mediu, fibroză chistică, anomalii anatomice	Anaerobi *S. aureus*

Tabelul 49-3. Diagnostic diferențial al rinosinuzitei

1. Rinita virală
2. Rinită alergică
3. Rinită non-alergică
4. Rinita indusă de medicamente

5. Anomalii sistemice: fibroză chistică, diskinezie ciliară, meningocel, meningoencefalocel
6. Cauze mecanice: corp străin, mucocel, piocel, deviație de sept
7. Tumori benigne și maligne
8. Rinită secundară: sindromul Wegener, sarcoidoza, imunodeficiența, sensibilitatea la aspirină, infecții specifice

11.6 Diagnostic

Clinic, rinosinuzita se diagnostichează pe baza duratei simptomelor raportate. Diagnosticul se bazează pe istoricul medical al pacientului, examenul fizic și tehnici suplimentare, - cum ar fi studiile imagistice, testele alergologice și markerii inflamatori. Este important să se ia în considerare diagnosticele diferențiale ale rinosinuzitei (Tabelul 49-3). Rinoscopia anterioară și posterioară sunt necesare ca parte a examenului fizic. Endoscopia cavităților nazale și nazofaringiene cu un endoscop optic rigid este standardul de aur pentru evaluarea clinică (efectuată de otorinolaringologi). Cel mai bun studiu imagistic pentru evaluarea sistemului sinusal paranazal este tomografia computerizată coronală sau axială.

11.7 Tratament

Tratamentul recomandat pentru rinosinuzita acută de origine bacteriană este terapia cu antibiotice, antihistaminice în cazurile de reacție alergică asociată, steroizi topici pentru reducerea inflamației și analgezice doar pentru gestionarea durerii. În sinuzita cronică, singurul tratament care a demonstrat dovezi terapeutice este utilizarea steroizilor topici și a analgezicelor pentru gestionarea durerii. Obiectivele tratamentului sunt încetinirea progresiei infecției și prevenirea complicațiilor precum osteomielita facială, tromboza sinusului cavernos, meningita, celulita periorbitală sau abcesele cerebrale. Selecția antibioticelor necesită luarea în considerare a expunerii anterioare la antimicrobiene (una până la trei luni), a vârstei pacientului, a frecvenței la creșă și a constatărilor microbiologice. Amoxicilina este antimicrobianul de primă linie. Rezistența la amoxicilină este mai frecventă la copiii sub doi ani care au primit terapie cu antibiotice în cele trei luni anterioare debutului simptomelor. În reacțiile alergice la beta-lactamice, se pot utiliza macrolide precum azitromicina și claritromicina.

Răspunsul la terapia cu antibiotice poate fi evaluat la 48 până la 72 de ore de la inițierea acesteia, demonstrând o scădere a - secrețiilor nazale și o îmbunătățire a stării generale. Durata adecvată a terapiei pentru sinuzita necomplicată variază de la 10 la 14 zile, deși acest lucru nu a fost stabilit cu precizie. O abordare este continuarea tratamentului timp de încă șapte zile după controlul simptomelor, asigurând astfel eradicarea completă a agentului patogen. Pentru sinuzita complicată, sunt indicate cure de trei săptămâni. Tratamentul chirurgical este indicat atunci când tratamentul conservator eșuează, iar indicațiile absolute sunt: complicații orbitale, complicații intracraniene, suspiciunea de complicații septice și suspiciunea de creștere malignă.

Tabelul 49-4 prezintă dozele adecvate de antibiotice și spectrul bactericid. Utilizarea soluțiilor saline hipertonice este o practică obișnuită, bazată pe acțiunea lor osmotică de reducere a edemului mucoasei și de îmbunătățire a fluxului nazal, precum și pe acțiunea lor mecanică de eliminare a excesului de secreții.

12. OTITA MEDIE ȘI ALERGIA

Bolile urechii cuprind o gamă largă de afecțiuni care afectează structurile externe vizibile (anomalii congenitale), canalul auditiv extern (otita externă sau „urechea înotătorului"), urechea medie și urechea internă. Cu toate acestea, urechea medie este cel mai frecvent afectată de procese inflamatorii, iar această afecțiune este denumită în mod colectiv „otită medie".

Otita medie (OM), cu riscul potențial de otită medie cu revărsat (OME), este cea mai frecventă afecțiune, cu excepția infecțiilor tractului respirator superior, care necesită îngrijire pediatrică în primul deceniu de viață. Deși în ultimii 20 de ani s-au înregistrat progrese în înțelegerea patogenezei, fiziopatologiei și imunopatologiei OM, incidența acestei boli nu a scăzut. De fapt, există impresia clinică că apare mai frecvent decât înainte.

Posibilitatea ca alergiile să contribuie la otita medie (OM) a urechii medii nu este un concept nou, iar rolul său a fost dezbătut de ani de zile, ceea ce face ca OM să fie de interes deosebit pentru alergologi. Dacă există o relație cauzală între alergii și bolile urechii medii, atunci se poate anticipa că tratamentul antialergic ar reduce morbiditatea și costurile legate de sănătatea urechii.

12.1 Epidemiologie

Factorii de risc cunoscuți pentru dezvoltarea otitei medii includ: vârsta sugarului (șase până la 11 luni), infecția virală a tractului respirator superior (luni de iarnă), rinita alergică, predispoziția genetică, disfuncția trompei lui Eustachio, fumatul pasiv sau activ sau ambele, nealăptarea (alimentarea cu biberonul), utilizarea suzetei, sexul masculin, frecventarea creșei, imunodeficiența (agamaglobulinemie, deficit selectiv de IgA), disfuncția ciliară și palatoschizisul. Statutul socioeconomic scăzut este asociat cu o durată mai lungă a otitei medii.

Cuadro 49-4. Tratamiento antibiótico de la rinosinusitis

Antibiótico	*Dosis*	*Etiología*
Amoxicilina	90 mg/kg/día	Neumococo *M. catarrhalis H. influenzae*
Amoxicilina + ácido clavulánico	90 mg/kg/día	Neumococo *M. catarrhalis H. influenzae* Anaerobios *Staphylococcus*
Cefuroxima	30 mg/kg/día	Estafilococos betalactamasa
Clindamicina	15 a 40 mg/kg/día	*Staphylococcus* Anaerobios
Claritromicina	15 mg/kg/día	Neumococo *M. catarrhalis H. influenzae*

Dovezile că alergia contribuie la patogeneza otitei medii cu efuziune (OME) provin din cercetări epidemiologice și terapeutice. Majoritatea studiilor, dar nu toate, au susținut această relație. Un studiu caz-control realizat de Vischer și colab. sugerează că alergia și atopia la copii cresc riscul de OME. De asemenea, s-a observat că OME durează două luni sau mai mult la copiii cu alergii, comparativ cu cei fără. Cercetătorii japonezi au stabilit că rinita alergică a fost prezentă la 50% dintre cei 259 de pacienți (vârsta medie de șase ani) diagnosticați cu OME și că OME a fost prezentă la 21% dintre cei 605 pacienți (vârsta medie de nouă ani) diagnosticați cu rinită alergică. La 108 copii (cinci până la opt ani, vârsta medie de șase ani) fără diagnostic pentru niciuna dintre afecțiuni, incidența rinitei alergice, a OME și a ambelor afecțiuni a fost de 17%, 6% și, respectiv, 2%.

Un alt grup de cercetare a studiat factorii de risc pentru otita medie persistentă cu revărsat (OME) la un grup de 76 de copii internați pentru miringotomie cu plasare bilaterală a unui tub de ventilație și 76 de copii din grupul de control, corelați în funcție de vârstă, sex și anotimp la internarea pentru procedura chirurgicală. Aceștia au descoperit că copiii cu alergii aveau o probabilitate de patru ori mai mare de a necesita intervenție chirurgicală și prezentau simptomatic timp de 15 zile sau mai mult în fiecare lună. O asociere între OME și alergiile alimentare a fost sugerată anecdotic și în studii prost concepute; prin urmare, nu se poate stabili o asociere definitivă între cele două.

Reacția alergică mediată de IgE și relația sa cu otita medie cu revărsat (OME) se pot datora: 1) urechii medii care acționează ca organ țintă; 2) edemului inflamator al trompei lui Eustachio ca urmare a infecției; 3) obstrucției inflamatorii a nasului și nazofaringelui; și 4) refluxului, insuflației sau aspirării bacteriilor conținute în secrețiile alergice din nazofaringe în cavitatea urechii medii. Ultimele trei mecanisme sunt implicate în disfuncția trompei lui Eustachio. Deși histamina și alți mediatori inflamatori sunt prezenți în secrețiile OME, există puține dovezi că mucoasa urechii medii acționează ca organ țintă pentru alergii printr-o reacție IgE sau alergen.

12.2 Patogeneză

Obstrucția nazală cauzată de infecție, alergie sau ambele poate fi, de asemenea, implicată în patogeneza otitei medii cu revărsat (OME). Înghițirea salivei atunci când nasul este obstrucționat (de inflamație sau vegetații adenoide obstructive) creează o închidere a căilor respiratorii nazofaringiene. În timpul acestei înghițiri, o presiune nazofaringiană pozitivă inițială a aerului este urmată de o fază de presiune negativă în sistemul închis. Există două efecte posibile ale acestor presiuni asupra căilor respiratorii flexibile: 1) cu presiune nazofaringiană pozitivă, secrețiile pot fi insuflate în urechea medie, în special atunci când urechea medie are presiune negativă și 2) cu presiune nazofaringiană negativă, căile respiratorii nu se pot deschide și devin mai obstrucționate funcțional. Acest lucru a fost numit „fenomenul Toynbee".

O secvență de evenimente a fost propusă la pacienții cu alergie și otită medie. Cel mai probabil, există o disfuncție subiacentă a trompei lui Eustachio, prezentă la unii copii a căror funcție tubară este compromisă în prezența unei alergii respiratorii, similară sau asociată cu obstrucția trompei lui Eustachio cauzată de infecția tractului respirator superior.

Alergiile tractului respirator superior pot provoca unele obstrucții mecanice intrinseci și extrinseci la pacienții cu funcție normală a trompei lui Eustache, însă mecanismele active de deschidere - adică atunci când mușchiul tensor veli palatini trage - sunt capabile să producă obstrucție. Prin urmare, pacienții cu obstrucție funcțională din cauza deschiderii musculare deficitare prezintă un risc mai mare de a dezvolta obstrucție mecanică care duce la boli ale urechii medii. Mulți copii, ca parte a dezvoltării normale, au dificultăți în deschiderea activă a trompei lui Eustache; aceștia reprezintă populația cu cel mai mare risc de a dezvolta otită medie cu efuziune (OME), în special în cazul alergiilor respiratorii, infecțiilor respiratorii superioare sau a ambelor.

13. DIAGNOSTIC

Cele mai timpurii simptome sunt adesea disconfortul și durerea la nivelul urechii, care pot fi dificil de detectat la copiii mici care nu pot vorbi. Copilul poate fi iritabil și poate trage de urechea afectată. Poate exista o pierdere a auzului conductiv asociată. Dacă nu este detectată din timp și se lasă să devină cronică, copilul este predispus la tulburări de vorbire.

Majoritatea copiilor pot prezenta rinită și este important să se facă diferența între rinita infecțioasă și cea alergică, ceea ce poate fi dificil de realizat, în special în cazurile de rinită alergică persistentă. Cu toate acestea, rinita infecțioasă este însoțită de febră, rinoree profuza și stare generală de rău, precum și de boli concomitente la alți membri ai familiei sau la persoane cu care a intrat în contact apropiat și nu indică o rinoree purulentă și faringită asociată. Rinita sezonieră perenă sau recurentă, cu mâncărime nazală și accese de strănut, sugerează o afecțiune alergică subiacentă, la fel ca și prezența simptomelor oculare, cum ar fi ochii lăcrmoși și roșii în ambele părți.

Chiar dacă obstrucția trompei lui Eustachio este minimă, pacienții cu rinită alergică pot prezenta unele simptome ale disfuncției trompei lui Eustachio, cum ar fi țiuituri sau pocnituri în urechi. Dacă problema nu este detectată și corectată, acești pacienți pot dezvolta în cele din urmă pierderea auzului, disconfort la nivelul urechilor, tinitus și, rareori, vertij în cea mai gravă perioadă a rinitei alergice.

Rinita alergică poate fi intermitentă și persistentă, iar studiile trebuie efectuate pentru a detecta IgE specific pentru alergenii care pot cauza problema sezonier (polen de iarbă, polen de copaci etc.) sau persistent, cum ar fi acarienii de praf, gândacii de bucătărie sau mucegaiul, produsele pentru animale de companie sau alergenii ocupaționali.

14. DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

Dacă se suspectează o alergie pe baza informațiilor culese din - istoricul medical și examenul fizic, trebuie efectuate teste pentru a detecta anticorpi IgE specifici împotriva agentului patogen. Se preferă testele cutanate prin puncție. Nivelurile serice totale de IgE nu sunt, în general, utile în evaluarea alergiilor, deoarece doar aproximativ o treime dintre indivizi au niveluri ridicate.

15. TRATAMENT

Tratamentul indicat trebuie administrat pentru posibila rinită infecțioasă, care este cea mai frecventă, și pentru orice alergie subiacentă, dacă este prezentă. Indicațiile pentru trimiterea pacientului la un otorinolaringolog pentru plasarea unui tub de ventilație sunt următoarele: 1) când tratamentul medical adecvat nu a reușit să amelioreze simptomele otitei medii cu revărsat (OME); 2) dacă OME a fost documentată ca recurentă, cu trei sau mai multe episoade în ultimele șase luni; 3) dacă OME a persistat mai mult de patru până la șase luni; și 4) dacă persistă pierderea auzului conductiv.

LITERATURĂ

Ahmad N, Zacharek MA . Rinită alergică și rinosinuzită. *Otolaryngol Clin N Am,* 2008;41:267-81.

Alles R, Parikh A, Hawk A *și colab.* Prevalența tulburărilor atopice la copiii cu otită medie cronică cu efuziune. *Pediatr Allergy Immunol,* 2001;12:102.

Berstein JM, Lee Conboy K, *și alții.* Observații suplimentare privind rolul hipersensibilității IgE în otita medie recurentă cu efuziune. *Otolaryngol Head Neck Surg,* 1985;93:611.

Buccafogli A, Vicentini L, Camerani A, *et al.* Reacții alimentare adverse la pacienții cu boli respiratorii alergice la polenul de graminee. *Ann Allergy,* 1994;73:301-308.

Buckner CK, Clayton DE, Ain-Shoka AA, Busse WW, Dick EC, Shult P. Infecția cu Parain gripal 3 blochează capacitatea unui agonist al receptorilor beta-adrenerginici de a inhiba contracția indusă de antigen a mușchiului neted al căilor respiratorii izolat de cobai. *J Clin Invest,* 1981;67:376-384.

Chen Y, Hamati E, Lee PK, Lee WM, Wachi S, Schnurr D *și colab* . Rinovirusul induce expresia genelor epiteliale ale căilor respiratorii prin intermediul ARN bicatenar și căilor dependente de INF. *Am J Respir Cell Mol Biol,* 2006;34:192-203.

Corne JM, Marshall C, Smith S, Schreiber J, Sanderson G, Holgate ST, *et al.* Frecvența, severitatea și durata infecțiilor cu rinovirus la persoanele astmatice și non-astmatice: un studiu de cohortă longitudinal. *Lancet,* 2002;359:831-834.

Cunningham AF, Jonhston SL, Julious SA *și alții. Infecții* cronice *cu Chlamydia pneumoniae și* exacerbări ale astmului la copii. *Eur Respir J,* 1998;11:345-349.

Custovik A, Murray CS. Alergie și infecție: înțelegerea relației dintre ele . *Allergy* 2005;60(S79):10-13.

Dakhama A, Lee YM, Gelfand EW. Disfuncția căilor respiratorii indusă de virusuri: patogeneza și biomecanismele. *Pediatr Infect Dis J,* 2005;24:S159-169.

Davies DE, Wicks J, Powell RM, Puddicombe SM, Holgate ST. Remodelarea căilor respiratorii în astm: noi perspective. *J Allergy Clin Immunol,* 2003;111:215-225.

Donald YM, Leung H, Sampsom A, Raif SG, Szefler SJ. Principii și practică în alergiile pediatrice. St Louis: Mosby, 2003;298-308.

Eapen RJ, Ebert CS, Pillsbury HC. Rinita alergică: istoric și prezentare . *Otolaryngol Clin N Am,* 2008;41:325-30.

Everard ML. Relația dintre infecția cu virusul sincițial respirator și dezvoltarea respirației șuierătoare și a astmului la copii. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* , 2000;6:56-61.

Ezzati M, Kammen DM. Poluarea aerului din interior cauzată de arderea biomasei și infecțiile respiratorii acute în Kenya: un studiu expunere-răspuns. *Lancet* , 2001;358:619.

Fireman P. Obstrucția trompei lui Eustachio și alergia: un rol în otita medie cu efuziune. *J Allergy Clin Immunol,* 1985;76:137-139.

Fokkens W, Lund V, Bachert C, Clement P, Hellings P, Holmstrom M *și alții.* Document de poziție EAACI privind rinosinuzita și polipii nazali, rezumat executiv. *Allergy,* 2005;60:583-601.

Folkerts G, Busse WW, Nijkamp FP *și colab* . Hiperrezistivitate și astm bronșic induse de virus . *Am J Resp Crist Care Med,* 1988;157:1708- 1720.

Franklin PJ, Turner S, Mutch R, Stick SM. Fumatul parental crește nivelul de oxid nitric expirat la copiii mici. *Eur Respir J* 2006;28:730-733.

Gern JG, Lemanske RF, Jr, Busse WW. Originile timpurii ale astmului. *J Clin In vest,* 1999;104:837-843.

Gilchrist S, Torok TJ, Gary HE, Jr, *și alții.* Supraveghere națională pentru virusul sincițial respirator, Statele Unite, 1985-1990. *J Infect Dis,* 1994;170:986-990.

Glimp RA, Bayer SA. Pneumonii fungice. Patr 3: Aspergiloză alergică bronhopulmonară. *Chest,* 1991;80:85-94.

Gottlieb MS. Relația dintre afecțiunile sinusurilor intranazale și producerea astmului . *JAMA,* 1995;85:105-109.

Grayston JT, Kvo CC, Wang SP. Constatări clinice în infecțiile tractului respirator . Lucrările celui de-al șaselea simpozion internațional privind infecțiile chlamidiene umane. New York, 1995; 337-401.

Green RM, Custovic A, Sanderson G, Hunter J, Johnston SL, Woodcock A. Sinergism între alergeni și virusuri și riscul de internare în spital cu astm: studiu caz-control. *BMJ,* 2002;324:763-766.

Greenerger PA. Sechele tardive ale aspergilozei bronho-pulmonare alergice . *J Allergy Clin Immunol,* 1990;66:327-335.

Greiner AN. Rinita alergică: Impactul bolii și considerații pentru tratament. *Med Clin N Am,* 2006;90:17-38.

Hellings PW, Fokkens WJ. Rinita alergică și impactul acesteia asupra otorinolaringologiei . *Allergy,* 2006;61(6):656-664.

Jacoby DB. Atacuri de astm induse de virusuri. *JAMA,* 2002;287:755-761.

Joe SA, Tacar K. Rinosinuzită cronică și astm. *Otolaryngol Clin N Am,* 2008;41:297-309.

Johnston SI, Pattermore PK, Sanderson G, Smith S, Lampe F, Josephs L *și alții.* Studiu comunitar privind rolul infecțiilor virale în exacerbarea astmului la copiii cu vârsta cuprinsă între 9 și 11 ani. *BMJ,* 1995;310:1225-1228.

Kilpelainen M, Thero EO, Helenius H, Koskenvuo M. Mediul agricol în copilărie previne dezvoltarea alergiilor. *Clin Exp Allergy,* 2000;30:201-208.

King KA, Hu C, Rodriguez MM, Romaguera R, Jiang X, Piedimonte G. Inflamație neurogenă exagerată și receptorul substanței P. Suprareglare la rasa puilor infectați cu VRS. *Am J Respir Cell Mol Biol,* 2001;24:101-107.

Kraemer MJ, Richardson MA, Weiss NS *și colab* . Factori de risc ai revărsaturilor persistente ale urechii medii: otita medie, catara, expunerea la fumul de țigară și atopia. *JAMA,* 1983;249:1022.

Kraemer MJ, Richardson MA, Weiss NS. Factori de risc pentru revărsatul persistent al urechii medii. *JAMA* , 1983;249:1022-1025.

Lai L, Casale TB, Stokes J. Rinita alergică pediatrică: tratament. *Immunol Allergy Clin N Am,* 2005;25:283-299.

Lanier B. Rinita alergică: comparații selective ale opțiunilor farmaceutice pentru gestionare. *Allergy Asthma Proc,* 2007;28:16-19.

Lemanske RF Jr, Lemen RJ, Gern JE. Infecții în copilărie. *En:* Barnes PJ, Grunstein MM, Left AR, *et al* (eds.). Astm. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997.

Majkowska-Wojciechowska B, Pelka J, Korzon L. Prevalența alergiilor, modelele de sensibilizare alergică și factorii de risc alergici la copiii din mediul rural și urban. *Allergy* 2007;62(9):1044-1050.

Martínez FD. Maturizarea ipotezei igienei. *Respir Res,* 2001;2:129-32.

Meltzer EO, Hamilos DL, Hadley JA, Lanza DC, Marple BF, Nicklas RA *și colab.* Rinosinuzita: Dezvoltarea ghidurilor pentru studiile clinice. *J Allergy Clin Im munol* , 2006;118:S17-61.

Meltzer EO. Rinita alergică: Gestionarea spectrului pediatric. *Allergy Asthma - Proc* , 2006;27:2-8.

Message SD, Johnston SL. Imunologia infecției virale în astm. *Eur Respir J,* 2001;18:1013-1025.

Murray CS, Poletti G, Kebadze T, Morris J, Woodcock A, Johnston SL *și alții* . Studiu al factorilor de risc modificabili pentru exacerbările astmului: infecția virală și expunerea la alergeni cresc riscul de spitalizare pentru astm la copii. *Thorax,* 2006;61:376-382.

Nakazawa H, Sekizawa K, Morikawa M, Yamauchi K, Satoh M, Maeyama K, *et al.* Infecția respiratorie virală provoacă hiperreactivitate a căilor respiratorii și scade activitatea histaminei N-metiltransferazei la cobai. *Am J Respir Crit Care Med,* 1994;149:1180-1185.

Newcomb DC, Sajjan U, Nanua S, Jia Y, Goldsmith AM, Bentley JK *și colab* . Fosfatidilinozitol 3-kinaza este necesară pentru exprimarea interleukina-8 a celulelor epiteliale ale căilor respiratorii indusă de rinovirus. *J Biol Chem,* 2005;280: 36952-36961.

Nicholson KG, Kent J, Ireland DC. Virusuri respiratorii și exacerbări ale astmului la adulți. *BMJ* , 1993;307:982-986.

O'Sullivan SM. Moartea cauzată de astm, celulele T CD8+ și virusurile. *Proc Am Thorac Soc* , 2005;2:162-165.

Ogra PL. Infecții alergice ale tractului respirator și hiperreactivitate bronșică. *Pediatr Infect Dis,* 1989;5(8):347-352.

Papadopulus NG, Velissariu I. Rolul virusurilor respiratorii în astmul pediatric. *PediatrAnn,* 2006;35:637-642.

Papadopulus NG, Xepapadaki P, Mallia P, Brusselle G, Watelet JB, van Drunen M, Fokkens WJ, Amabosio CD, Bonini S, Bossios A, Jan Lotvall, *et al.* Mecanisme ale exacerbărilor astmului induse de virus: stadiul tehnicii. Un document GALEN și InterAirways. *Alergie,* 2007;62:457-470.

Patterson R, Greenberger PA, Radin RC, Roberts M. Aspergiloza bronhopulmonară alergică : stadializarea ca ajutor în management. *Ann Intern Med* , 1992;96:286-291.

Prenner BM, Schenkel E. Rinita alergică: Tratament bazat pe profilurile pacientului . *Am J Med* 2006;119:230-270.

Shapirog DC. Studiu dublu-orb privind eficacitatea unui antibiotic cu spectru larg în status astmaticus. *Pediatrics,* 1996;53:867-872.

Sigurs N, Bjarnason R, Sirubergsson F *și alții* . Bronșiolita cauzată de virusul sincițial respirator la sugari este un factor de risc important pentru astm și alergii la vârsta de 7 ani. *Amer J Resp Crit Care Med,* 2000;161:1501-1507.

Strachan DP. Mărimea familiei, infecții și atopie: primul deceniu al „ ipotezei igienei". *Thorax,* 2000;55(supl1):S2-S10.

Togias A. Efectele sistemice ale bolilor alergice locale. *J Allergy Clin Immunol,* 2004;113:S8-14.

Tomonaga K, Kurono, Mogi G. Rolul alergiei nazale în otita medie cu efuziune: un studiu clinic. *Acta Otolaryngol* (Stockh), 1988; Suppl 458:41.

Vischer W, Mandel JS, Butalden PB *și alții* . Un studiu caz-control care explorează posibilii factori de risc pentru otita medie la copii. *En:* Lim DJ, Bluestone CD, Klein JO *și alții.* Lucrările celui de-al treilea Simpozion Internațional privind progresele recente în otita medie cu efuziune. Philadelphia: Dec ker, 1984;13.

Wang XP, Scuck M, Kallen KJ, Neumann C, Trautwein C, Rose-John S, *et al.* Sistemul citokinic al interleukinei-6 reglează omeostazia barierei de permeabilitate epidermică. *J Invest Dermatol,* 2004;123:124-131.

Williamson HA, Schultz P. O asociere între bronșita acută și astm. *J Farm Pract,* 1997;24:35-38.

[PubMed] Wilson SM. Fenotipuri de respirație șuierătoare în copilărie. *Thorax* 1997;52:936–937.

Wos M, Sanak M, Soja J, Olechnowicz H, Busse WW, Szczeklik A. Prezența rinovirusului în căile respiratorii inferioare la pacienții cu astm bronșic. *Amer J Resp Crit Care Med,* 2008;177(10):1082-1089.

Xepapadaki P, Papadopulus NG, Bossios A, Manossaukis E, Manousakas T, Saxoni-Paoageorgiou P. Durata hiperresponsiei postvirale a căilor respiratorii la copiii cu astm: efect asupra atopiei. *J Clin Immunol,* 2005;116:299–304.

CAPÍTULO 50

Pneumonia cu adenovirus

Dra. Martha Patricia Vidal Vazquez

Conținut

- 1. Introducere
- 2. Istorie
- 3. Definiţie
- 4. Epidemiologie
- 5. Etiologie
- 6. Patogeneză
- 7. Fiziopatologie
- 8. Diagnostic
  - 8.1 Clinic
  - 8.1 Sindromul .1
  - 8.2 Laborator
  - 8.3 Radiologic
- 9. Diagnostic diferențial
- 10. Complicații
- 11. Tratament
- 12. Prognoză
- 13. Prevenirea
- Literatură

tuse convulsivă

1. INTRODUCERE

Adenovirusurile sunt responsabile pentru o mare varietate de boli, atât la persoanele sănătoase, cât și la cele cu sistem imunitar compromis, și au fost chiar izolate de la animale. Cele mai frecvente la om sunt cele legate de sistemele respirator și intestinal, dar se pot manifesta și în alte zone, cum ar fi sistemele ocular, cardiac, neurologic, cutanat, urinar, limfatic sau sistemic.

2. ISTORIE

Prima izolare a adenovirusului a avut loc în 1953; cu toate acestea, focare de keratoconjunctivită au fost raportate încă din 1889. Rowe și colegii săi au descoperit modificări citopatice în culturile de țesuturi ale adenoidelor îndepărtate chirurgical, iar fluidele din aceste culturi au produs modificări citopatice distinctive în alte culturi de țesuturi. Existența adenovirusurilor enterice 40 și 41 a fost raportată pentru prima dată în 1975.

3. DEFINIŢIE

Pneumonia cu adenovirus este un proces inflamator la nivel pulmonar cauzat de adenovirus.

4. EPIDEMIOLOGIE

Este o infecție omniprezentă; s-a observat că anumite serotipuri predomină în unele regiuni ale lumii. Infecția primară apare în primii ani de viață. În unele țări, adenovirusurile sunt a doua cea mai frecventă cauză de infecție la pacienții spitalizați cu infecție respiratorie acută. Infecțiile cu adenovirus reprezintă 2 până la 5% din toate infecțiile respiratorii. Incidența infecției respiratorii cu adenovirus la copii a variat de la 2% la 24%. Tabelul 50-1 prezintă statistici privind tipul de infecție respiratorie cu adenovirus. Infecția pulmonară la nou-născut este de obicei severă și fatală, iar infecția diseminată se dezvoltă frecvent. Vârful infecției apare între șase luni și cinci ani; incidența scade odată cu vârsta. Vârsta medie de prezentare este de 1,5 până la doi ani, iar o treime din cazurile de pneumonie apar la pacienții cu boli de bază. Unele studii arată o predominanță la bărbați, cu un raport de aproape 2:1, iar acest lucru este accentuat când vine vorba de serotipul 7, ajungând la 3,5:1. Cazurile de bronșiolită sunt mai frecvente la copiii mici. Pneumonia poate fi epidemică sau sporadică. Infecția sporadică apare pe tot parcursul anului, în timp ce epidemiile respiratorii sunt mai frecvente iarna, primăvara și începutul verii. Răspândirea este mai frecventă în creșe, școli, orfelinate și spitale.

I Cuadro 50-1. Estadísticas de infección respiratoria por adenovirus

Tipo de infección	Porcentaje

Adenovirusurile 1, 2, 3, 5 și 7 sunt foarte eficiente în răspândire , deși nu se transmit la fel de ușor ca virusul varicelo-zosterian (VZV) și virusul gripal. Adenovirusul necesită de obicei contact strâns în spații închise și se transmite prin picături de aerosoli, dar este mai puțin eficient prin picături mai mari. Adenovirusul poate fi transmis și prin alte mijloace atunci când provoacă diaree și keratoconjunctivită; poate fi transmis prin apă, fomite sau pe cale fecal-orală. A fost demonstrată infecția nosocomială atât cu adenovirusuri respiratorii, cât și enterice; acesta poate provoca infecții fatale la copii și la pacienții imunocompromiși.

5. ETIOLOGIE

Adenovirusurile sunt virusuri relativ mici, aparținând familiei *Adenoviridae* (din grecescul *adenovirus,* glandă, deoarece au fost izolate pentru prima dată din țesutul adenoid) și genului *Mastadenovirus.* Există 51 de tipuri distincte din punct de vedere imunologic de adenovirus care provoacă infecții la om, deși și alte tipuri au fost izolate la animale precum maimuțe, capre, câini, șoareci și pui. Sunt virusuri neîncapsulate, cu diametrul de 65 până la 80 nm, cu un virion icosaedric compus dintr-o proteină capsidică formată din 252 de capsomere și nucleoproteine cu un genom ADN și două până la patru proteine interne. Sunt virusuri foarte stabile, rezistente la solvenți la pH între 2 și 10. Sunt stabile la temperatura camerei timp de două săptămâni, timp de șapte zile la 36 ° C și timp de 70 de zile la 4 ° C. Serotipurile 1, 2, 5 și 6 se găsesc frecvent în infecțiile tractului respirator inferior.

6. PATOGENEZĂ

În majoritatea bolilor respiratorii, infecția virală afectează mucoasa nazală, orofaringiană și conjunctivală. Infecția traheei, pleurei și plămânilor poate progresa local sau poate deveni viremică. Adenovirusurile se multiplică inițial în faringe; acest proces rămâne de obicei localizat, iar perioada de incubație este scurtă (cinci până la opt zile). Studiile experimentale au arătat concentrații maxime în țesutul respirator în zilele 11 și 12, acestea fiind zilele cu cea mai mare contagiozitate; până în ziua 20, concentrația este minimă. Răspunsul imun declanșat de o infecție cu adenovirus nu este pe deplin înțeles, dar răspunsul imun dependent de celulele T pare a fi crucial pentru recuperarea pacientului.

7. FIZIOPATOLOGIE

Virusul se răspândește prin inhalarea picăturilor contaminate care ajung în tractul respirator superior și în țesutul conjunctival; o cale alternativă de transmitere este fecal-orală. Contactul strâns între două persoane este esențial pentru transmiterea de la persoană la persoană, iar infecțiozitatea virusului poate varia în funcție de serotipuri. Adenovirusurile posedă mai multe mecanisme pentru a se sustrage răspunsului imun al gazdei, inclusiv inhibarea apoptozei în celulele infectate, inhibarea răspunsului interferonului și al factorului de necroză tumorală și prevenirea exprimării moleculelor complexului major de histocompatibilitate clasa I pe suprafața celulară. IgA poate fi detectat în mucoasa respiratorie la trei zile după infecție, iar anticorpii sunt detectabili în ser până în săptămâna următoare.

Acești anticorpi specifici pot persista până la 10 ani, ceea ce ar putea explica de ce reinfectarea cu același serotip nu este un eveniment frecvent. Analiza histologică arată două faze: prima fază prezintă un infiltrat nespecific de monocite și macrofage; a doua fază este caracterizată de o predominanță a celulelor T, alături de incluziuni nucleare bazofile tipice infecției cu acest tip de virus.

Cazurile de infecție severă prezintă bronșită necrozantă sau bronșiolită în analiza histopatologică.

8. DIAGNOSTIC

8.1 Clinic

Infecțiile tractului respirator cu adenovirus sunt de obicei acute și autolimitative. Pneumonia cu adenovirus este mai puțin frecventă decât pneumonia cauzată de virusul sincițial respirator (VSR) și virusul parainfluenței tip 3 (PIV); cu toate acestea, numărul de cazuri fatale este mai mare, în special la pacienții imunocompromiși. În circumstanțe non-epidemice, până la 50% din infecțiile cu adenovirus sunt asimptomatice. Atunci când se prezintă clinic, se manifestă sub formă de faringită sau traheită. Majoritatea cazurilor de pneumonie cu adenovirus sunt ușoare și imposibil de distins de alte infecții virale. Apare febră cu debut acut, depășind de obicei 39 ° C (102 °F) și durând până la 10 zile.

Febra prelungită este mai frecventă la serotipurile 3 și 7. Tusea este un simptom constant. Durerea în gât și rinoreea sunt, de asemenea, frecvente. Examenul fizic relevă hiperemie faringiană, detresă respiratorie moderată până la severă, tahipnee, wheezing inspirator și expirator și crepitații. Un indicator puternic al severității infecției respiratorii acute este frecvența respiratorie, care este mai mare de 50 de respirații pe minut la sugarii sub un an și mai mare de 40 de respirații pe minut la copiii cu vârsta cuprinsă între 12 și 35 de luni. Alte manifestări includ letargie, diaree și vărsături, dureri abdominale, cu faringită și, în unele cazuri, conjunctivită. Până la o treime dintre pacienți prezintă hepatomegalie și splenomegalie (fără o boală subiacentă sau asociată care ar putea fi cauza măririi viscerale). Pot exista, de asemenea, manifestări cutanate (erupții cutanate) și, în unele cazuri, stare mentală alterată sau convulsii asociate cu procesul pneumonic. Simptomele persistă timp de două până la patru săptămâni, iar modificările radiografice mai mult de trei săptămâni. Recuperarea este graduală, iar exacerbările sunt frecvente. În cazurile de infecție semnificativă, care apar mai ales la pacienții foarte tineri sau imunocompromiși, manifestările respiratorii sunt severe, cu leziuni și disfuncții pulmonare în peste 60% din cazuri, ducând adesea la deces. Examinarea histologică relevă zone de necroză în epiteliul bronșic. Infecția cu adenovirus 7 poate provoca bronșiolită fulminantă și pneumonie necrozantă, care în multe cazuri se prezintă ca un sindrom asemănător pertussisului.

8.1.1 Sindromul tusei convulsive

Este asociat cu tipurile 1, 2, 3, 5, 12 și 19. Acest sindrom este mai frecvent la copiii sub 36 de luni. Debutul bolii este similar, cu o răceală și o tuse care se agravează treptat; în 50% din cazuri, tusea este tipică și paroxistică timp de una până la două săptămâni, cu cianoză în timpul paroxismelor. Recuperarea durează între una și patru săptămâni. Analizele de sânge arată limfocitoză și trombocitoză. *Bordetella pertussis poate fi găsită* ca agent coinfectant. În unele cazuri, se manifestă ca pneumonie atipică, iar în aceste cazuri, este autolimitată; suprainfecția și decesul sunt rare. Peste 50% dintre copiii non-astmatici sub doi ani prezintă respirație șuierătoare în cursul unei infecții pulmonare cu adenovirus. Infecția cu adenovirus a fost demonstrată în episoade de astm acut, deși mai puțin frecvent decât rinovirusul și coronavirusul, astfel încât infecția latentă cu adenovirus a fost asociată ca factor declanșator în geneza astmului.

8.2 Laborator

Unele anomalii hematologice întâlnite la pacienții cu pneumonie cu adenovirus includ anemia, leucocitoza limfocitară sau leucopenia și trombocitoza sau trombocitopenia fără altă cauză atribuibilă. Nivelurile proteinei C reactive (>10) sunt crescute în până la 25% din cazuri. Enzimele hepatice sunt, de asemenea, crescute. Hematuria sau proteinuria pot fi prezente în până la 20% din cazuri.

În pneumonia cu revărsat, lichidul pleural conține 100 până la 500 de celule, predominant celule mononucleare; ocazional - este sanguinolent, cu niveluri de proteine <3.000 mg/dl. Un diagnostic definitiv necesită vizualizarea virusului prin microscopie electronică, cultură virală sau demonstrarea antigenelor adenovirale în celulele ADN infectate în probele de țesut sau o creștere de patru ori a titrurilor de anticorpi adenovirali.

Imunofluorescența indirectă este mult mai rapidă și mai ieftină decât cultura virală și a demonstrat o bună corelație cu cultura virală. Detectarea anticorpilor prin ELISA este disponibilă în unele locații; nivelurile de anticorpi cresc de obicei după prima săptămână, iar o creștere a titrului de anticorpi în cursul bolii susține diagnosticul. În unele țări, testele PCR sunt disponibile pe probe de ser, urină sau scaun, care pot oferi rezultate în mai puțin de 24 de ore, deși PCR-ul seric este de obicei pozitiv numai în cazurile de boală diseminată.

Cultura virală este o metodă utilă, deși mai laborioasă, iar timpul minim pentru obținerea rezultatelor este de două săptămâni, astfel încât aplicarea sa în practica clinică este limitată.

8.3 Radiologic

O radiografie toracică simplă arată pneumonie cu infiltrate în porțiuni mici; acestea sunt de obicei bilaterale și bronșice, peribronșice și interstițiale. Poate fi prezentă consolidarea omogenă, foarte similară cu pneumonia bacteriană, și este cel mai adesea asociată cu serotipurile 3 și 7. Hiperinflația și atelectazia sunt frecvente (54%). Revărsatul pleural și limfadenopatia sunt rareori observate. Revărsatul a fost observat la până la 45% dintre pacienții cu serotip 7 și este în general mic, apărând de obicei la sfârșitul fazei febrile. Sunt prezente și dovezi radiologice de bronșiolită și pneumonie interstițială.

9. DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

Pneumonia cu adenovirus este imposibil de distins de pneumonia cauzată de alte virusuri și bacterii.

10. COMPLICAȚII

Infecția severă sau fatală este asociată cu tipurile 1, 2, 3, 4, 5, 7, 7a, 8, 19, 21 și 35. Cele mai severe cazuri sunt cauzate de virusurile tipurile 3, 7 și 21 și apar la nou-născuți și sugari cu vârsta cuprinsă între 3 și 18 luni. Complicațiile extrapulmonare sunt frecvente, inclusiv meningită, encefalită, convulsii, splenomegalie, hepatomegalie și hepatită, miocardită, nefrită , hemoragie și erupții cutanate. Acestea pot lăsa sechele precum bronșiectazie și bronșiolită obliterantă; 14% până la 60% dintre pacienți rămân cu sechele pulmonare. De asemenea, a fost asociată cu sindrom pulmonar hipertranslucent și displazie bronhopulmonară.

11. TRATAMENT

Majoritatea infecțiilor cu adenovirus sunt autolimitative și necesită doar terapie de susținere sau simptomatică. Pentru unele cazuri severe sau infecții la pacienți imunocompromiși, unele studii au evaluat tratamentul cu ribavirină intravenoasă sau cidofovir fără rezultate concludente; ceea ce a arătat rezultate mai bune este inițierea terapiei de susținere în stadiile incipiente ale bolii. Imunoterapia nu a fost studiată pe larg, iar studiile efectuate nu arată rezultate concludente.

12. PROGNOZĂ

Prognosticul în majoritatea cazurilor de pneumonie este bun, iar recuperarea este completă; așa cum am menționat anterior, vârsta pacientului, serotipul infectant și statusul imunologic al pacientului sunt factori determinanți în evoluția și complicațiile

care pot apărea și, prin urmare, în prognostic.

13. PREVENȚIE

Având în vedere natura răspândită a infecției, mai multe vaccinuri au fost testate cu o bună eficacitate și administrate grupurilor de risc cu rezultate pozitive; cu toate acestea, în prezent nu există niciun vaccin disponibil comercial. Igiena respiratorie este una dintre măsurile preventive, la fel ca și în cazul altor infecții respiratorii.

LITERATURĂ

Baum SG. Adenovirus. În: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). Principii și practică în bolile infecțioase, ediția a 5-a . Philadelphia: Churchill Livingstone , 2000:1624-30.

Cherry JD. Infecții adenovirale. În: Feigin RD, Cherry JD (eds). Manual de boli infecțioase pediatrice, ediția a 4-a. Philadelphia: W.B. Saunders, 1998:1666-84.

Demmler GJ. Adenovirusuri. În: Long SS, Pickering LK, Prober CG (eds). Principii și practică în bolile infecțioase pediatrice, ediția a 2- ª . Philadelphia : Churchill Livingstone, 2003:1076-80.

Díaz A, Barria P, Niederman M, Restrepo MI, Dreyse J, Fuentes G, Couble B, Saldias F. Pneumonia la pacienții spitalizați din Chile: prevalența tot mai mare a virusurilor respiratorii printre agenții patogeni clasici. *Chest,* 2007;131:779-87.

Faden H, Wynn RJ, Campagna L, Ryan RM. Focar de adenovirus tip 30 într-o unitate de terapie intensivă neonatală. *JPediatr,* 2005;146:523-7.

Garbino J, Gerbase MW, Wunderli W, Kolarova L, Nicod LP, Rochat T, Kaiser L. Virusuri respiratorii și complicații severe ale tractului respirator inferior la pacienții spitalizați. *Chest* , 2004;125:1033-39.

Hong J, Lee H, Piedra PA, Choi E, Park K, Koh Y, Kim W. Infecții ale tractului respirator inferior cauzate de adenovirus la copiii coreeni spitalizați: epidemiologie, caracteristici clinice și prognostic. *Clin Infec Dis,* 2001;32:1423-9.

MacDowell AL, Bacharier LB. Factori infecțioși declanșatori ai astmului. *Immunol Allergy Clin N Am,* 2005;25:45-66.

Mitchell LS, Taylor B, Reimels W, Barrett FF, Devicenzo JP. Adenovirusul 7a: o epidemie dobândită în comunitate într-un spital de copii. *Pediatr Infect Dis J,* 2000;19:996-1000.

Muñoz FM, Piedra PA, Demmler GJ. Boala adenovirală diseminată la copiii imunocompromiși și imunocompetenți. *Clin Infect Dis* , 1998;27:1194-200.

Retalis P, Strange C, Russel H. Spectrul pneumoniei cu adenovirus la adulți . *Chest,* 1999;109:1656-57.

Singh-Naz N, Rodriguez W. Infecții adenovirale la copii. *Paediatr Infect Dis,* 1996;11:365-88.

Walls T, Shankar AG, Shingadia D. Adenovirus: un agent patogen din ce în ce mai important la pacienții pediatrici cu transplant de măduvă osoasă. *Lancet Infectious Diseases* , 2003;3:79-86.

CAPÍTULO 51

Pneumonia cauzată de *Brucella*

Dr. Ulises Reyes Hernández / Dr. Francisco Javier Ávila Cortés / Dr. Ulises Reyes Gómez

Conținut

- 1. Istorie
- 2. Definiţie
- 3. Sinonimie
- 4. Epidemiologie
- 5. Etiologie
- 6. Patogenie
- 7. Tablou clinic
  - 7.1 Sistemul respirator
  - 7.2 Bruceloză acută
  - 7.3 Bruceloză subacută
  - 7.4 Bruceloză cronică
- 8. Complicații
- 9. Diagnostic
  - 9.1 Laborator
  - 9.2 Radiologic
- 10. Diagnostic diferențial
- 11. Tratament
- 12. Prognoză
- 13. Prevenirea
- 14. Caz clinic
- Literatură

1. ISTORIE

Prima descriere exactă a brucelozei umane este atribuită lui Marston, agentul etiologic recunoscut în 1886, când Bruce a izolat *Micrococcus* (denumit ulterior *Brucella melitensis)* din splinele persoanelor cu febră de Malta. Medicul maltez Zammit a identificat caprele native ca rezervor al infecției și laptele proaspăt de capră ca vehicul de transmitere între animale și oameni. În 1895, medicul veterinar danez Bang a identificat *Bacillus abortus* (denumit ulterior *Brucella*) ca agent etiologic al avorturilor la bovine.

În anii 1920, legătura dintre febra Malta și boala Bang a fost stabilită datorită studiilor bacteriologului american Evans. Genul a fost numit *Brucella* în onoarea lui Bruce.

Dintre cele aproximativ 200 de cazuri de bruceloză raportate anual în Statele Unite, manifestările respiratorii acute sunt de obicei nesemnificative. Bruceloza este adesea o boală complexă și prelungită; cu toate acestea, în cazurile cronice, pot apărea pleurită, limfadenopatie hilară și leziuni nodulare la nivelul plămânilor. Rapoartele de bruceloză pulmonară în Mexic sunt sporadice și extrem de rare la copii. Deși statul Oaxaca nu este considerat o zonă endemică, experiența autorilor în 23 de cazuri la copii consultați într-un spital privat pe parcursul a 18 ani a documentat doar două cazuri de bruceloză pulmonară.

2. DEFINIŢIE

Bruceloza este o boală cauzată la oameni și animale de microorganisme din genul *Brucella* . Este o zoonoză cu răspândire la nivel mondial, care reprezintă o cauză semnificativă de pierderi economice; este o problemă de sănătate publică în Mexic și în multe țări în curs de dezvoltare. Acest germen este capabil să supraviețuiască în interiorul celulelor fagocitare și parazitează preferențial sistemul fagocitar mononuclear, ceea ce explică tendința sa de a se localiza în anumite organe, evoluția sa recidivantă și dificultatea tratamentului cu antibiotice în eradicarea completă a infecției.

Bruceloza pulmonară este definită ca acele cazuri în care patologia respiratorie este documentată concomitent cu un episod acut de bruceloză, în care *Brucella este* izolată de preferință din spută și există date radiologice.

 de bronșită sau pneumonie. Cazurile cronice trebuie să documenteze prezența nodulilor pulmonari, pleuritei și limfadenopatiei hilare.

3. SINONIMIE

Bruceloza este cunoscută și sub numele de febră de Malta, febră ondulantă sau boala laptelui.

4. EPIDEMIOLOGIE

Bruceloza are o răspândire la nivel mondial și afectează aproximativ 500.000 de persoane anual, în principal în regiunea mediteraneană, Peninsula Arabică, subcontinentul indian, Mexic, America Centrală și America de Sud. Pasteurizarea produselor lactate și programele de eradicare a brucelozei la bovine și ovine au făcut ca această boală să fie rară în țările industrializate, cum ar fi Statele Unite și Marea Britanie. Este aproape exclusiv o boală profesională și este cauzată în general de **B. abortus** și **B. suis*, deși recent* s-a observat o creștere a incidenței cazurilor importate sau a celor legate de consumul de produse lactate nepasteurizate . Cu toate acestea, în țările mai puțin dezvoltate și în regiunea mediteraneană, **B. melitensis* * este agentul cauzal și, deși unele cazuri apar în populația generală care dobândește infecția prin consumul de produse lactate nepasteurizate, cum ar fi brânza proaspătă, este fundamental o boală rurală asociată cu contactul direct cu oile sau produsele acestora.

În Mexic, 90% din cazuri provin de la capre ; prevalența seropozitivității variază de la 0,24 la 13,5%, cu o medie națională de 3,24%; statul cel mai afectat este Guanajuato, cu o rată de 30,6 la 100.000 de locuitori; alte state cu incidență ridicată sunt Zacatecas, Sinaloa, San Luis Potosí, Puebla, Nuevo León, Chihuahua și Coahuila.

Mortalitatea cauzată de Brucella în Mexic a scăzut de la 0,88 la 100.000 de locuitori în 1950 la 0,02 în 1995. Boala are o tendință sezonieră (din martie până la începutul verii) și este mai des asociată cu sexul; riscul de infecție este de trei ori mai mare la bărbați decât la femei, atingând un vârf între 31 și 40 de ani. Cele mai afectate ocupații sunt muncitorii agricoli, crescătorii de animale, păstorii și medicii veterinari. Căile de transmitere în zonele urbane sunt legate de consumul de produse lactate nepasteurizate, iar în zonele rurale de contactul cu animale infectate. Toate speciile *de Brucella* au ugerul sau uterul gestant al femelelor și organele genitale ale masculilor ca rezervoare de animale. Perioada de incubație este de una până la trei săptămâni, dar poate dura până la șase sau șapte luni. Afectează bărbații puțin mai mult din motive ocupaționale. Riscul de a contracta boala este foarte mare în rândul medicilor veterinari și al lucrătorilor din abatoare. Alte căi de transmitere mai puțin frecvente includ conjunctiva, transfuziile de sânge sau transplantul de organe; pentru bolile respiratorii, au fost documentate cazuri de transmitere prin inhalare.

5. ETIOLOGIE

Brucella este denumirea generică pentru un grup de cocobacili mici, Gram-negativi (0,6 până la 1,5 μm pe 0,5 până la 0,8 nm), aerobi, intracelulari, nemotili, neformatori de spori. Sunt cunoscute șapte specii distincte, inclusiv *B. melitensis* (cea mai comună), *B. abortus, B. suis, B. canis, B. ovis, B. neotomae* și *B. marinum.* Toate sunt patogene pentru oameni, cu excepția *B. ovis* și *B. neotomae.* Creșterea *in vitro* este lentă, așa că incubația trebuie menținută timp de cel puțin patru până la șase săptămâni. Tulpinile *de Brucella sunt invariabil catalază-pozitive; cu toate acestea, activitățile oxidazei și urează și* producția de H_2S sunt variabile.

Membrana externă a *Brucella* spp. constă dintr-o membrană citoplasmatică internă înconjurată de un strat rigid de proteoglicani asociat cu membrana externă, care este compusă în principal din fosfolipide, lipopolizaharide și proteine. Antigenul dominant este lipopolizaharida (S-LPS), care conține doi epitopi (A și M) în cantități variabile în funcție de specie. S-LPS este antigenul responsabil pentru reacția antigen-anticorp, utilizat ca bază pentru testele de diagnostic serologic de rutină în practica clinică.

6. PATOGENIE

Deoarece *Brucella* spp. este un bacil intracelular facultativ , acesta se sustrage frecvent numeroaselor mecanisme de apărare ale gazdei, supraviețuind astfel în interiorul fagocitelor pentru perioade lungi de timp. *B. melitensis* este tulpina cea mai virulentă, urmată de *B. suis* și *B. abortus* .

Sistemul digestiv este cea mai importantă cale de intrare - (ingerarea laptelui contaminat), dar poate pătrunde în organism și prin abraziuni cutanate (contactul cu țesuturi animale contaminate), prin mucoase (conjunctive și vaginale) și prin tractul respirator prin inhalare, producând în sistemul fagocitar mononuclear proliferarea celulelor mononucleare și apariția celulelor epitelioide, formând granuloame infecțioase, care foarte rar provoacă abcese, ceea ce apare în cazuri cronice și, prin urmare, se pot constata leziuni focale.

Dovezile indică faptul că transmiterea prin picături aeriene este deosebit de eficientă ca poartă de intrare în sistemul respirator. Prezența leziunilor nodulare în țesutul pulmonar este mai frecvent asociată cu bacteriemia în comparație cu cazurile în care mecanismul de intrare este inhalarea. Leziunile nodulare sunt localizate în principal în segmentele bazale. Competiția dintre creșterea bacteriană și dezvoltarea mecanismelor imune are loc inițial în ganglionii limfatici și în sistemul reticuloendotelial. La fel ca în cazul tuberculozei, rezultatul final este adesea izolarea în granuloame, care apoi se fibrozează sau se calcifică. Se observă o mare varietate de reacții tisulare, inclusiv granuloame, necroză și formarea de abcese.

Dezvoltarea imunității gazdei pare a fi inițial mediată celular, ca în boala cu M. tuberculosis . Afectarea imunității mediate celular poate duce la activarea *Brucella latentă* sau la creșterea susceptibilității la și a severității unei infecții primare.

Eliminarea finală a microorganismelor virulente depinde de activarea macrofagelor prin dezvoltarea

Imunitate mediată de Th1. Citokinele care ar contribui la activitatea anti-bruceloză a macrofagelor activate includ TNF-α, TNF-γ sau ambii factori, pe lângă IL-1 și IL-2.

Odată ajuns în organism, este fagocitat de leucocitele polimorfonucleare (PMN) și macrofagele tisulare, multiplicându-se în interiorul acestora (prin urmare, se află în organele sistemului fagocitar mononuclear). Se află în interiorul fagocitelor, în principal în splină, până când acestea sunt în final distruse, eliberând un număr mare de germeni în fluxul sanguin și repornind procesul.

Brucella abortus și *B. melitensis* pot fi opsonizate de serul uman, proces facilitat de prezența anticorpilor specifici care promovează fagocitoza lor de către PMN-uri. Aceste celule sunt capabile să distrugă *B. abortus* , dar au o capacitate foarte mică împotriva *B. melitensis* (probabil datorită prezenței unor componente ale peretelui său celular, cum ar fi guanozin 5'-monofosfatul și adenina, care ar putea inhiba degranularea granulelor peroxidază-pozitive ale PMN-urilor și sistemul antibacterian mieloperoxidază-halogenură H_2O_2) . Această caracteristică a *B. melitensis* ar explica virulența sa mai mare.

Răspunsul celulelor B, cu producerea consecventă de imunoglobuline, este semnificativ ca amploare, dar, ca agent patogen intracelular, are o capacitate defensivă limitată, deși joacă un rol important în diagnosticul serologic. Prima imunoglobulină produsă este IgM, iar nivelurile acesteia încep să scadă la aproximativ trei luni de la debutul bolii. Din a doua săptămână, nivelurile de IgG și IgA cresc și pot rămâne ridicate pentru o perioadă lungă de timp, indiferent de evoluția clinică a bolii. A fost descrisă prezența IgE specifice asociate cu reacții de hipersensibilitate cutanată. Inițierea tratamentului este însoțită de o scădere a titrurilor de anticorpi IgG, indicând recuperarea pacientului. Absența unei scăderi a titrurilor de anticorpi IgG permite prezicerea unei recidive sau a unei infecții cronice. Principalul determinant de virulență și antigenul imunodominant al speciilor *de Brucella* este S-LPS.

7. TABLOUL CLINIC

Expresia clinică a brucelozei depinde de starea nutrițională și imună a gazdei, de dimensiunea inoculului infecțios și, eventual, de calea de transmitere. PH-ul scăzut al sucului gastric pare a fi mai eficient în protejarea împotriva infecției *cu B. abortus* decât împotriva infecției *cu B. melitensis* atunci când aceste microorganisme sunt administrate pe cale orală. În consecință, bruceloza transmisă prin alimente a fost asociată cu utilizarea antiacidelor și a altor medicamente care reduc aciditatea gastrică.

7.1 Sistemul respirator

Transmiterea respiratorie a brucelozei este deosebit de frecventă în abatoare. Afectarea pulmonară se constată în 16% din cazuri, inclusiv pneumonie și revărsat pleural, sau transmitere hematogenă la copii prin ingerarea de produse lactate nepasteurizate (lapte și derivate) sau brânză de la capre infectate, un aliment comun în Mexic.

Implicarea tractului respirator variază de la simptome asemănătoare gripei cu o radiografie toracică normală până la dezvoltarea de bronșită, bronhopneumonie, noduli pulmonari, - abcese pulmonare, leziuni miliare, limfadenopatie hilară și efuziuni pleurale. Este dificil să se diferențieze clinic afecțiunile bronșice de pneumonie, care se prezintă adesea ca bronhopneumonie. *Brucella abortus , în special, afectează sistemul respirator acut (4 până la 30%) sau cronic în cazuri recurente. În cazuri rare,* microorganismele *Brucella* pot fi identificate în preparate sau culturi de spută.

În concluzie, expresia clinică a brucelozei la nivel respirator este predominant o afecțiune nespecifică asemănătoare gripei, cu simptome generale, inclusiv febră și cefalee. Tusea neproductivă a fost descrisă în 10 până la 33% din cazuri. Disfonia, dispneea și durerea pleuritică sunt prezente în 10% din cazuri. De asemenea, au fost descrise răgușeală, bronșită și, uneori, spută mucopurulentă, purulentă sau cu sânge.

Bruceloza este o infecție care poate afecta orice organ sau sistem și, prin urmare, se prezintă cu un spectru larg de manifestări clinice. Cu toate acestea, simptomele și semnele inițiale sunt adesea nespecifice și nu există nicio asociere sindromică care să poată fi considerată patognomonică. *Brucella melitensis* și, într-o măsură mai mică, *B. suis* produc de obicei o boală mai severă decât *B. abortus* și *B. canis* .

Simptomele inițiale constau în febră, slăbiciune, frisoane , pierderea poftei de mâncare, transpirații, dureri de cap și artralgii (predominant la nivelul spatelui și extremităților inferioare, fără dovezi de inflamație locală), care apar în 90% din cazuri. Evoluția spontană a febrei nu urmează niciun model caracteristic în majoritatea cazurilor și, deși boala a fost inițial cunoscută sub numele de febră ondulantă, această caracteristică este rareori observată clinic.

7.2 Bruceloză acută

De obicei, este însoțită de febră mare, mai ales seara , cu stare generală de rău, dureri de cap, transpirații, dureri articulare și dureri musculare. În majoritatea cazurilor, se raportează constipație, dureri de spate și pierdere în greutate (care poate ajunge la 9 kg în două luni). Hepatita granulomatoasă, tulburările hematologice și afectarea articulară (în special artrita periferică și sacroileita) sunt frecvent detectate.

Cele mai frecvente semne fizice sunt limfadenopatia în 12% până la 20% din cazuri, afectând de obicei ganglionii limfatici cervicali și inghinali; splenomegalia în 30% până la 50%, frecvent însoțită de hepatomegalie. Bruceloza poate afecta orice organ sau sistem, producând manifestări localizate ale bolii, care ar trebui considerate complicații reale.

Creșterea enzimelor hepatice este frecventă în stadiile incipiente ale bolii, apărând la 30 până la 60% dintre pacienți, iar hepatomegalia se dezvoltă într-un procent mai mic. Mai rar, se pot observa complicații hepatice focale reale, cum ar fi hepatita granulomatoasă, abcesul hepatic sau hepatita difuză fără granuloame.

Deși boala induce o formă de imunitate de durată, episoadele de reinfectare sunt frecvent observate la cei care rămân expuși riscului din cauza expunerii lor continue la germen.

7.3 Bruceloză subacută

Forma subacută (febra ondulantă sau febra Malta) este forma tipică și clasică descrisă în zonele endemice. Se prezintă cu subfebrilă intermitentă, adesea cu afectare articulară (artrită periferică, sacroiliită, spondilită sau ambele), anomalii hematologice (de exemplu, pancitopenie, trombocitopenie, anemie hemolitică) sau leziuni hepatice (hepatită granulomatoasă). Pacienții cu tratament incomplet sunt, de asemenea, incluși în această formă clinică de bruceloză. *Brucella* este izolată în 40 până la 70% din hemoculturile seriate; cultura măduvei osoase (0,5 până la 1,0 ml de aspirat de măduvă osoasă din cresta iliacă) permite izolarea acesteia la 90% dintre acești pacienți.

7.4 Bruceloză cronică

În forma cronică, cu mai mult de un an de boală, boala se prezintă de obicei ca o afebrilă cu mialgie, oboseală, presiune , artralgie și alte semne. Cel mai important diagnostic diferențial este sindromul oboselii cronice. Alte forme localizate includ uveita granulomatoasă sau recurentă și spondilita. Artrita periferică și sacroileita sunt rare. Această variantă a bolii este cauzată în principal de *B. melitensis.* Se găsește la adulții cu vârsta peste 30 de ani, atât bărbați, cât și femei, în special cei peste 50 de ani, și este rară la copii. Testele serologice de rutină și hemoculturile - oferă un diagnostic în doar 10 până la 20% din cazuri.

8. COMPLICAȚII

Bruceloza poate afecta orice organ sau sistem, reflectând importanța diagnosticului diferențial în zonele endemice, chiar dacă tabloul clinic nu este în întregime compatibil ; poate afecta oasele și articulațiile (artrită), sistemul nervos (meningită), sistemul reproducător (orhiepididimită), sistemul urinar (calcificări, hidronefroză, nefrită), ochii, inima (endocardită), ficatul (hepatită, ciroză) și sistemul respirator.

9. DIAGNOSTIC

9.1 Laborator

Simptomele brucelozei sunt nespecifice; prin urmare, este important un interviu detaliat, care să acopere întrebări precise legate de aspectele ocupaționale, expunerea la animale, călătorii și ingerarea de alimente cu risc ridicat.

Adesea este normală sau redusă și poate să nu sugereze un proces infecțios. Anemia, leucopenia și trombocitopenia sunt constatări frecvente. Izolarea și identificarea agentului patogen în sânge, măduvă osoasă sau alte țesuturi (hemocultură, cultură de măduvă osoasă) reprezintă metoda definitivă și permite un diagnostic definitiv și identificarea speciei.

Hemocultura este metoda preferată (deși, fiind un organism intracelular, cultura măduvei osoase poate fi mai fiabilă, dând un rezultat pozitiv în până la 90% din cazuri). În formele cu debut recent, hemocultura este pozitivă într-un procent variabil, între 70% și 85% din cazuri. Bacteremia în aceste cazuri este în general continuă, iar organismul este relativ ușor de izolat, chiar dacă proba de sânge este prelevată într-o perioadă afebrilă. În orice caz, hemocultura trebuie efectuată întotdeauna înainte de începerea tratamentului cu antibiotice. În formele cronice, bacteriemia este intermitentă, rezultând un procent mai mic de hemoculturi pozitive; în aceste cazuri, izolarea organismului poate fi încercată în alte probe, măduva osoasă fiind cea mai potrivită. Aceasta crește lent *in vitro,* așa că culturile trebuie menținute timp de cel puțin 30 de zile dacă se utilizează mediul bifazic Castañeda.

Rareori, *Francisella tularensis* și *Yersinia enterocolitica* pot provoca rezultate fals pozitive. În timpul epidemiei de holeră din America Latină, s-a demonstrat o reactivitate încrucișată semnificativă între *Vibrio cholerae* și *Brucella , producând* serologie fals pozitivă pentru *Brucella* la pacienții cu holeră. Chiar și cei vaccinați împotriva holerei pot produce reacții fals pozitive tranzitorii. Mediul de cultură Ruiz-Castañeda modificat de Carrillo (cu adaos de 0,025% sulfură de fosfat de sodiu [SPS] și 0,05% cisteină) crește izolarea *Brucellae* . În forma acută, două hemoculturi sunt la fel de eficiente ca o cultură de măduvă osoasă.

Aglutinarea în tub (aglutinarea Wright, aglutinare standard) este cel mai valoros test datorită simplității, sensibilității și specificității sale și este cel mai utilizat pe scară largă. Detectează anticorpi cu capacitate aglutinantă. Este în general pozitiv până la sfârșitul celei de-a doua săptămâni de boală. Este specific, dar nu există un titru definitiv care să indice infecția. Un titru de 1:160 sau mai mare este considerat o dovadă a infecției *cu Brucella* , fie ea veche sau recentă. Poate rămâne pozitiv la titruri de 1:160 sau mai mari pentru o perioadă lungă de timp după tratamentul antibiotic adecvat, ceea ce face dificilă distincția între infecția activă și cea rezolvată. Are unele limitări, cum ar fi reactivitatea încrucișată cu alte organisme. Pot apărea rezultate fals negative în prezența anticorpilor blocanți (fenomenul prozonei), care produc titruri negative la diluții mici, în timp ce la diluție suficientă (1:1280) se obțin titruri pozitive.

Testul Rose Bengal este un test rapid de aglutinare pe placă, considerat ideal pentru diagnosticul inițial sau prezumtiv al brucelozei și ca test de screening datorită vitezei și costului redus. Acesta prezintă o corelație absolută cu testul de seroaglutinare confirmatorie, care este standardul de aur, cu titruri egale sau mai mari de 1:80.

O variantă a testului de aglutinare Wright este aglutinarea care are loc înainte de tratamentul serului cu 2-mercaptoetanol, care rupe legăturile disulfidice ale moleculelor de IgM, determinându-le să-și piardă capacitatea de aglutinare, fără a afecta IgG. Un titru de 1:160 sau mai mare sugerează *infecția cu Brucella,* dar unii autori consideră suficiente titruri mai mari de 1:20.

Bruceloza cronică este asociată cu persistența unor titruri serice ridicate de anticorpi IgG, în timp ce în convalescența prelungită nivelul seric de IgG este redus sau nedetectabil.

PCR (reacția în lanț a polimerazei) poate detecta fragmente din genomul organismului.

Reacția Huddlesson, odinioară solicitată pe scară largă , nu este foarte utilă, deoarece are o valoare predictivă pozitivă foarte scăzută de 29%.

9.2 Radiologic

Cele mai frecvente constatări radiologice sunt infiltratele perihilare și peribronșice sau granuloamele solitare. Ocazional, se găsesc infiltrate nodulare bazale, limfadenopatie hilară unilaterală și revărsat pleural.

Prezența consolidărilor este extrem de rară, iar comportamentul sub formă de pneumonită interstițială, revărsat și pleurită este mult mai frecvent.

10. DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

În cazurile de bruceloză pulmonară, diagnosticul este dificil , iar o gamă largă de diagnostice alternative reprezintă norma. Boala pulmonară acută poate fi confundată cu tuberculoza miliară, endocardita, tularemia, histoplasmoza diseminată și tulburările limfoproliferative. În cazurile subacute și cronice, aceasta trebuie diferențiată de endocardita bacteriană subacută, tuberculoză, histoplasmoză, alte micoze sistemice și sarcoidoză.

11. TRATAMENT

nu trebuie utilizate la copiii sub opt ani . Combinația de rifampicină, 15 până la 20 mg/kg, o dată pe zi, timp de patru săptămâni, și aminoglicozide în doze standard timp de cinci până la zece zile este foarte eficientă la copii. De asemenea, cotrimoxazolul este recomandat copiilor în doză de 240 mg la fiecare 12 ore timp de patru săptămâni, pe lângă rifampicină, 20 mg/kg o dată pe zi, timp de patru săptămâni. Acest regim este bine tolerat și are puține efecte adverse; cu toate acestea, eficacitatea

sa nu este la fel de mare ca cea a altor scheme de tratament. Există rapoarte care arată rezultate excelente utilizând cotrimoxazol timp de patru săptămâni, cu adăugarea de gentamicină timp de cinci până la zece zile.

Scopul tratamentului brucelozei este de a ameliora simptomele, de a reduce complicațiile și de a preveni recidivele. Următoarele principii trebuie luate în considerare la alegerea unui tratament:

1. *Brucella* spp. este sensibilă la multe antibiotice în studiile *in vitro ,* dar astfel de studii nu prezic eficacitatea lor clinică.
2. Tratamentul brucelozei necesită cure prelungite, de preferință cu o combinație de antibiotice.
3. Tratamentul optim ar trebui să includă cel puțin un medicament cu o bună penetrare intracelulară.

Următoarele antibiotice sunt utilizate în prezent în tratamentul brucelozei pulmonare umane.

Până în prezent, tetraciclinele sunt antibioticul de elecție - pentru tratarea brucelozei. *Brucella* spp. rămâne foarte sensibilă la tetracicline la concentrația minimă inhibitorie (CMI), de obicei <1 mg/L, iar numeroase studii de la sfârșitul anilor 1940 au demonstrat eficacitatea lor clinică, singure sau în combinație. Cu toate acestea, recăderile reprezintă încă o problemă semnificativă, în special în cazul curelor scurte de tratament (mai puțin de 45 de zile). Curele de tratament mai lungi, de șase săptămâni sau mai mult, reduc rata de recădere.

Doxiciclina (2 până la 4 mg/kg/zi, maxim 200 mg/zi împărțită în două doze) are avantajul față de alte tetracicline de a fi eficientă, cu administrare mai convenabilă și mai puține efecte secundare. Dezavantajul este că nu trebuie utilizată la copiii sub opt ani ori de câte ori este posibil. Combinația de tetracicline și streptomicină inhibă sinergic creșterea *Brucellae* . Adăugarea de streptomicină, 20 mg/kg/zi, până la maximum 1 g intramuscular zilnic, în primele 14 până la 21 de zile de tratament, scade incidența recidivei și dezvoltarea complicațiilor focale. Acest regim a fost utilizat pe scară largă cu rezultate bune încă din anii 1950. Prin combinarea de doxiciclină (45 de zile) și streptomicină (14 zile), se observă o rată de vindecare de 92%.

Lipozomii care conțin gentamicină s-au dovedit a spori capacitatea celulelor fagocitare bovine de a distruge **Brucella abortus** . În plus, în modelele animale de *infecție cu Brucella,* gentamicina lipozomală s-a dovedit a fi extrem de eficientă în eradicarea microorganismului din diverse organe. Combinațiile de gentamicină sau netilmicină, 5 mg/kg/zi, cu doxiciclină au demonstrat rezultate bune și efecte adverse în infecțiile severe, inclusiv endocardită, meningită și osteomielită, sau ca regim alternativ pentru bruceloza acută.

Rifampicina este bactericidă împotriva *Brucella* spp, cu o concentrație minimă inhibitorie (CMI) cuprinsă între 0,06 și 1 mg/l. Cu toate acestea, rezultatele monoterapiei cu rifampicină nu au fost satisfăcătoare și se poate dezvolta rezistență, așa că este de obicei utilizată în combinație cu alte antimicrobiene, în general doxiciclină la copiii cu vârsta peste opt ani sau în combinație cu trimetoprim-sulfametoxazol la copiii mai mici.

Combinația de rifampicină (600 până la 900 mg/zi) plus doxiciclină în doză de 200 mg/zi timp de șase săptămâni este considerată tratamentul de elecție de către Comitetul de experți FAO/OMS pentru bruceloză. Cu toate acestea, o meta-analiză recentă demonstrează că combinația rifampicină-doxiciclină a fost asociată cu mai multe recidive decât combinația de streptomicină și tetracicline (17% și, respectiv, 5%). O posibilă explicație pentru această diferență este interacțiunea dintre rifampicină și doxiciclină.

speciile *de Brucella* sunt doar moderat sensibile la trimetoprim, combinația de trimetoprim și sulfonamide este sinergică. Cotrimoxazolul a atras un interes considerabil la scurt timp după introducerea sa, dar atunci când este utilizat ca monoterapie, a demonstrat o rată ridicată de recidivă. Cotrimoxazolul este mai puțin eficient decât regimul clasic cu tetraciclină și streptomicină. Alte studii care au administrat cotrimoxazol timp de trei până la șase luni sau care au utilizat o combinație de cotrimoxazol cu aminoglicozide, rifampicină și tetracicline au arătat rezultate mai bune.

Chinolonele posedă o activitate bactericidă excelentă împotriva *speciilor de Brucella in vitro,* în special a ofloxacinei; acestea prezintă o bună penetrare intracelulară în leucocite și macrofage; cu toate acestea, studiile clinice care utilizează fluorochinolone în monoterapie au fost descurajatoare, cu rate de eșec terapeutic între 31% și 66%. Aceste rezultate slabe pot fi legate de lipsa activității bactericide a chinolonelor în mediul intracelular acid al fagolizozomului. Rezultate mai bune au fost observate cu combinația de ofloxacină și rifampicină. Cu toate acestea, până când nu vor fi disponibile date suplimentare, nu credem că această combinație ar trebui să înlocuiască regimul standard. În pediatrie, acestea nu sunt considerate tratamentul de elecție.

Alte antibiotice, inclusiv azitromicina și aminoglicozidele încapsulate în lipozomi, sunt în curs de investigare. Azitromicina este o macrolidă nouă care are o bună activitate *in vitro* împotriva *Brucella* spp. Cu toate acestea, într-un studiu recent care a comparat azitromicina și doxiciclina într-un model murin, doxiciclina a fost mai eficientă în vindecarea bolii. Cefixima a fost evaluată la pacienți mexicani; cu toate acestea, ratele de recidivă în cazurile care tind spre cronicizare sunt ridicate.

Următoarea secțiune documentează o trecere în revistă a - managementului practic al brucelozei umane, cu ghiduri de tratament bine stabilite. Aceste ghiduri ar trebui prescrise ținând cont de faptul că diagnosticul de bruceloză trebuie să fie bine fundamentat (de preferință cu confirmare bacteriologică), trebuie evaluată prezența bolii focale sau a complicațiilor, trebuie explicate familiei copilului evoluția așteptată a bolii și potențialele complicații, precum și necesitatea unui tratament prelungit pentru prevenirea recăderilor și importanța aderenței la tratament. Acești pacienți pot fi tratați în cabinetul medicului sau în ambulatoriile spitalicești și nu necesită teste extinse, cu excepția hemoculturilor și a studiilor serologice pentru stabilirea diagnosticului. Schema terapeutică preferată este combinația de doxiciclină (100 mg la fiecare 12 ore, oral, timp de 45 de zile) și streptomicină (1 g intramuscular o dată pe zi, timp de primele 14 zile). În locul streptomicinei se poate utiliza gentamicina și netilmicina, în doze de 5 până la 6 mg/kg pe zi (intramuscular într-o singură doză zilnică), timp de primele șapte zile. Schemele alternative constau în doxiciclină în aceeași doză cu rifampicină, 900 mg (15 până la 20 mg/kg/zi) o dată pe zi, timp de 45 de zile. Monoterapia cu doxiciclină (200 mg o dată pe zi, timp de șase săptămâni) poate fi, de asemenea, acceptabilă ca schemă de a doua linie.

12. PROGNOZĂ

Bruceloza are o tendință marcată de recidivă , atât în cazurile netratate, cât și în primele șase luni după infecția inițială tratată, deși pot apărea recidive la 12 până la 18 luni după tratament. Aceste episoade se prezintă cu un tablou clinic similar cu infecția inițială, în general mai puțin severă și pot fi asociate cu

manifestări localizate ale bolii.

Boala se vindecă spontan după șase până la doisprezece luni în aproximativ 80% din cazuri. Factorii asociați cu un risc ridicat de recidivă includ: alegerea unui tratament mai puțin eficient; hemoculturi pozitive la momentul diagnosticării; durata simptomelor înainte de inițierea tratamentului de mai puțin de zece zile; febră peste 38,3 ° C; sex masculin; și un număr de trombocite sub 150.000/μL. Deși boala induce o formă de imunitate de durată, episoadele de reinfectare sunt frecvent observate la persoanele care rămân expuse riscului din cauza expunerii continue la agentul patogen. Acesta este cazul medicilor veterinari, lucrătorilor din industria lânii, lucrătorilor din abatoare și, în special, al ciobanilor.

Tratamentul precoce și specific al afecțiunii respiratorii acute a brucelozei va preveni cronicizarea acesteia și va evita complicații precum revărsatul pleural sau pneumonia cronică.

13. PREVENȚIE

programul de eradicare a brucelozei bovine la nivel de stat și federal asigură absența infecțiilor la bovine prin testare serologică și sacrificarea animalelor cu rezultate pozitive. Vaccinurile fabricate cu microorganisme vii atenuate sunt disponibile și eficiente împotriva infecțiilor cauzate de *B. abortus* (tulpina 19) și *B. melitensis* (tulpina Rev-1), dar vaccinurile împotriva *infecției cu B. canis nu sunt încă disponibile.* Tulpina mutantă stabilă „rug" RB51 de *B. abortus* a înlocuit în mare măsură tulpina 19 ca tulpină preferată pentru vaccinurile bovine în Statele Unite. Tulpina RB51 are avantajul de a proteja bovinele fără a induce un răspuns anticorp.

În plus, tulpina RB51 nu prezintă virulență la om și, deși au avut loc unele incidente, acestea nu au fost asociate cu niciun caz de boală la om. Până în prezent, nu a fost descoperit niciun vaccin eficient pentru imunizarea umană împotriva brucelozei. Importanța unui astfel de vaccin este evidentă atunci când se ia în considerare utilizarea potențială a speciilor *de Brucella* ca armă biologică.

Prin urmare, prevenirea brucelozei este un obiectiv major și depinde de eliminarea bolii la animale. Vaccinarea sistematică, împreună cu detectarea și îndepărtarea animalelor infectate, sunt măsuri eficiente care reduc incidența brucelozei. Mănușile, - măștile de față și halatele sunt măsuri de protecție eficiente împotriva expunerii la sânge și secreții de la animale potențial infectate. Bruceloza dobândită în laborator poate fi prevenită prin respectarea precauțiilor recomandate pentru nivelul de biosecuritate 3. Pasteurizarea laptelui și a produselor lactate, în special în zonele în care bruceloza este frecventă la ovine, caprine sau bovine, este un mijloc important de prevenire a brucelozei umane. Notificarea promptă și urmărirea surselor de infecție vor preveni răspândirea de noi cazuri.

14. CAZ CLINIC

Adolescentă în vârstă de 15 ani. Originară din La Cié nega, Zimatlán, Oaxaca. Motivul consultării: dureri abdominale și febră intermitentă.

A fost internată în spital pe 13 martie 2006; provine dintr-un mediu socioeconomic scăzut, cu antecedente de febră necuantificată predominant în seara a 11-a zi de evoluție, atac de stare generală, fibromialgie și artralgie;

Fig. 51-2. Radiografia toracică a documentat infiltrat perihilar și peribronșic bilateral, fără revărsate, fără consolidări.

În ultimele cinci zile, pacientul a dezvoltat tuse productivă, dureri abdominale, vărsături cu alimente, aport oral deficitar și semne de deshidratare; examen fizic: greutate, 35.800 g (percentila 10); înălțime, 149 cm (percentila 10); ritm cardiac, 129 bpm; ritm respirator, 32 respirații/min; temperatură, 38,9 ° C; saturație de oxigen ¸96%; mucoase uscate, ++; congestie nazală, faringe roșu, ++; câmpuri pulmonare cu crepitații bronhoalveolare bilaterale în regiunea interscapulară; zvonuri cardiace ritmice; abdomen cu durere difuză la palpare, fără sensibilitate de rebound; peristaltism crescut; fără organomegalie; extremități și restul examinării normale. Medicație administrată la centrul primar: amoxicilină, broxol, espacil, cloramfenicol; doze necunoscute.

Analizele de laborator au documentat următoarele în hemoleucograma completă: Hb de 11,5 g; leucopenie de 3.600/mm3 [cu] benzi de 10%; trombocite, 126.000/pl. Reacția Huddlesson a fost pozitivă, 1:360, și s-a solicitat o colorație Rose Bengal, care a relevat titruri mai mari de 1:160, confirmând - diagnosticul. Hemocultura și cultura din spută au fost pozitive pentru *Brucella abortus* (Fig. 51-1; vezi insertul color).

Radiografia toracică a evidențiat infiltrat perihilar și peribronșic bilateral, fără revărsate sau consolidări (Fig. 51-2).

Reinterviul a documentat ingerarea de brânză de capră cu șase săptămâni înainte de apariția simptomelor. Tratamentul cu doxiciclină și rifampicin a fost inițiat și continuat timp de șase săptămâni. Tratamentul suplimentar a inclus nebulizarea, controlul febrei și hidratarea. Pacientul a fost externat în a cincea zi din cauza ameliorării. Cazul a fost raportat Ministerului Sănătății.

LITERATURĂ

Al Dahouk S, Tomaso H, Nockler K, Neubauer H, Frangoulidis D. Diagnosticul de laborator al brucelozei bazat pe istoric - o trecere în revistă a literaturii de specialitate. Partea I: tehnici de detectare și identificare directă a *Brucella* spp. *Clin Lab,* 2003;49:487-505.

Al-Jam'a AH, Albashir AM, Al-Faris SS. *Pneumonie cu Brucella:* raport de caz. *Ann Saudi Med,* 1993;13:74-7.

Ariza J, Pigrau C, Canas C, *et al.* Înțelegerea actuală și gestionarea brucelozei supurative hepatosplenice cronice. *Clin Infect Dis,* 2001;32:1024-33.

Briones LE. Bruceloză. În: Rentería CA, Palacios SG, Ávila CFJ (eds). Manual

de boli infecțioase pediatrice. Asociația Mexicană de Boli Infecțioase Pediatrice. Mexic: Editorial Universitaria Potosina, 2006:125-7.

Brown GM. Istoricul programului de eradicare a brucelozei în Statele Unite. *Ann Sclavo* , 1977;19:18-34.

Buchanan TM, Faber LC, Feldman RA. Bruceloza în Statele Unite. 1960-1972. *Medicine,* 1974;53:403-13.

Carrillo PC, Gotuzzo E. Bruceloza. *Rev Peru Med Exp Salud Pública,* 1997;1-7.

Corbel MJ. Bruceloza: o prezentare generală. *Emerg Infect Dis,* 1997;3:213-21.

Fishman P, Elias A, *și alții.* Boli și afecțiuni pulmonare. Partea 16: Boli infecțioase ale plămânilor. New York: McGraw-Hill, 1998:2422-3.

Flores GR, Briones LE, Xochihua DL. Bruceloză. În: González SN. Pacientul pediatric infectat. Ghid de diagnostic și tratament. Ediția a 3-a . Mexic: Editorial Trillas, 1997:357-62.

Gorvel JP, Moreno E. Viața intracelulară a Brucella: de la invazie la replicarea intracelulară. *Vet Microbiol,* 2002;90:281-97.

Gotuzzo E, Carrillo C. Artrita Brucellosis. En: Espinoza L, Goldberg D, Arnett F, Alarcon G, eds. Infecții în bolile reumatice. Orlando, Florida: Grune & Stratton, 1988.

Greer AE. Bruceloză pulmonară. *Dis Chest,* 1956;29:508-19.

Kaufman AG, Fox MD, Boyce JM *și alții.* Răspândirea brucelozei pe calea aerului. *Ann NY Acad Sci,* 1980;353:105-14.

Kaufmann AF, Fox MD, Obice JM *și colab.* Răspândirea brucelozei pe oase. *Ann NY Acad Sci,* 1980;353:105-544.

Kaufmann AF, Meltzer MI, Schmid GP. Impactul economic al atacului bioterorist: sunt justificabile programele de prevenție și intervenție post-atac ? *Emerging Infect Dis,* 1997;3:83-94.

Khan MY, Mah MW, Memish ZA. Bruceloza la femeile însărcinate. *Clin Infect Dis* , 2001;32:1172-7.

Kumate J, Gutiérrez G, Muñoz O, Santos J (eds). Manual de infectologie clinică aici. a 16-a ed. México: Méndez editors, 2001:495-502.

Palmer MV, Cheville NF, Jensen AE. Infecția experimentală a bovinelor gestante cu vaccinul candidat *Brucella abortus* tulpina RB51: Patologie , bacteriologie și observații. *Vet Pathol* , 1996;33:682-91.

Papiros SA, Maniati MA, Harituo A, *et al*. revarsat pleural hemoragic Brucella . *Eur Respr J,* 1994;7:1369-70.

Pappas G, Akritidis N, Bosilkovski M, Tsianos E. Bruceloza. *N Engl J Med,* 2005;352(22):2325-65.

Pappas G, Bosilkovski M, Akritidis N, Mastora M, Krteva L, Tsianos E. Bruce loza și sistemul respirator. *Clin Infect Dis,* 2003;37:95-9.

Pérez PR. (ed.). Boli respiratorii. Mexic: Editorial Trillas, 2007:169-78.

Pía F, Mulder H, Gilman LS. Bruceloza umană. *Lancet Infect Dis,* 2007;7:775-86.

Pickering KL (ed.). Cartea roșie a Academiei Americane de Pediatrie. Raportul Comitetului pentru Boli Infecțioase, 2003:236-8.

Rivero O (ed.). Pneumologie. a 3-a ed. Mexic: Editorial Trillas, 2004:199-29.

Shaalan MA, Memish ZA, Mahmoud SA, *et al* . Bruceloza la copii: observatii clinice in 115 cazuri. *Int J Infect Dis,* 2002;6:182-6.

Solera J, Martinez-Alfaro E, Espinosa A. Recunoașterea și tratamentul optim al brucelozei. *Drugs,* 1997;53:245-56.

Solera J, Martinez-Alfaro E, Saez L. Meta-analiză a eficacității rifampicinei și doxiciclinei în tratamentul brucelozei umane. *Med Clin* (Barc), 1994;102:731-8.

Specii tinere de E. Brucella . En: Mandel, Bennet, Dolin (eds). Confirmarea - principiilor și practicii infecțioase, vol. 2. Ediția a 5-a. EUA: Editorial Pan-American, 2002:2898-907.

CAPÍTULO 52

Grupa A Pneumonie Streptococică

Dr. Cirilo Pineda Tapia / Dr. Jesús de Lara Huerta / Dr. Ramón Cárdenas Barragán

Conținut

- 1. Istoric
- 2. Definición
- 3. Sinonimie
- 4. Epidemiologie
- 5. Etiologie
- 6. Patogenie
- 7. Complicații
- 8. Diagnostic
  - 8.1 Laborator
  - 8.2 Radiologic
  - 8.3 Clínico
- 9. Diagnostic diferențial
- 10. Tratament
  - 10.1 Doctor
  - 10.2 Chirurgical
- 11. Prognoză
- 12. Prevenirea
- 13. Caz clinic
- 14. Concluzii
- Literatură

1. ISTORIE

Înainte de apariția antibioticelor, pneumonia streptococică hemolitică de grup A (GABHS) era relativ frecventă, reprezentând 3 până la 5% din cazurile de pneumonie dobândită în comunitate. Majoritatea cazurilor de pneumonie GABHS au fost precedate de o infecție respiratorie virală, cum ar fi gripa sau rujeola; complicațiile precum empiemul erau frecvente și comportau un risc de mortalitate de până la 50%. După 1940, cazurile de pneumonie GABHS au scăzut considerabil, devenind rare sau apărând doar în focare sau cazuri izolate, probabil datorită utilizării pe scară largă a antibioticelor. În ultimii 15 ani, cazurile au crescut, iar tabloul clinic s-a schimbat, existând raportări de complicații precum sindromul șocului toxic. În 1987, a fost publicat primul raport despre sindromul șocului toxic streptococic (STES), stabilind o legătură directă cu infecția streptococică.

În prezent, pe lângă faptul că este responsabil pentru 12% din faringoamigdalita exudativă, HBsAg provoacă focare infecțioase în locuri de concentrare, cum ar fi armata, școlile sau internatele, și este motivul raportărilor de transmitere a bolilor grave în familie fără a prezenta un istoric patologic sau ca o complicație a unor boli cronice sau acute, în special varicela.

2. DEFINIŢIE

Boală invazivă cauzată de streptococul hemolitic de grup A, care afectează plămânii cu un tablou clinic de pneumonie.

3. SINONIMIE

Pneumonie streptococică hemolitică de grup A, *boală* invazivă cu Streptococcus pyogenes.

4. EPIDEMIOLOGIE

Streptococul de grup A (GAS) este de obicei un agent patogen asociat cu faringoamigdalita și scarlatina, care poate produce - complicații non-purulente după procesul infecțios, cum ar fi febra reumatică și glomerulonefrita, dar poate fi responsabil de boală invazivă în următoarele proporții: celulită, 30%; infecție a tractului respirator superior, 18%; bacteriemie fără focar infecțios, 16%; artrită, 14%; adenită, 10%; pneumonie, 6%; osteomielită, 5%; fasceită necrozantă, 4%; complicații abdominale, cum ar fi peritonita și apendicita, 4%; meningită, 2%; endocardită, 0,8%.

În Statele Unite, între 9.000 și 11.500 de cazuri de boală streptococică invazivă de grup A apar anual, provocând între - 1.000 și 1.800 de decese pe an, spre deosebire de câteva milioane de cazuri de amigdalită streptococică sau impetigo care produc o mortalitate foarte scăzută sau deloc.

Studiile de tip sondaj indică faptul că infecțiile cu streptococ invaziv de grup A (GABHS) apar sporadic și sunt dobândite în comunitate în 80% din cazuri; 10% sunt dobândite în spital, 4% apar în unități de îngrijire de lungă durată și doar 1% rezultă din contactul apropiat cu o persoană infectată. Deși majoritatea cazurilor severe de infecție streptococică au apărut la copii de vârstă școlară, nu au existat dovezi ale altor cazuri care au apărut în aceeași locație; cu toate acestea, unele focare de infecție severă au avut loc în medii închise, cum ar fi baze militare și spitale. Contactul apropiat cu pacienții cu GABHS invaziv prezintă un risc relativ scăzut de a contracta o infecție similară, apărând la 2,9

la 1.000 de persoane; cu toate acestea, acesta este de 200 de ori mai mare decât în populația generală.

Pneumonia reprezintă doar 7% din cazurile de boală SBHA invazivă și ocupă locul al treilea printre diferitele manifestări invazive, după celulită (23 până la 24%), bacteriemie (20 până la 25%) și este, de asemenea, responsabilă pentru una dintre cele trei cauze de deces cauzate de boala invazivă (9 până la 17%).

5. ETIOLOGIE

Agentul cauzal responsabil pentru această problemă este - streptococul hemolitic de grup A, sau *Streptococcus pyogenes.* Streptococii sunt coci Gram-pozitivi care cresc în perechi sau în lanțuri scurte pe medii de cultură cu agar-sânge. Pentru clasificarea lor se utilizează producerea unei zone caracteristice de hemoliză completă (beta-hemoliză). Deși HAB produce beta-hemoliză, pneumococul sau *Streptococcus pneumoniae* provoacă hemoliză parțială (alfa-hemoliză).

Streptococul beta-hemolitic a fost clasificat inițial de Lancefield în mai multe grupe antigenice pe baza polizaharidelor situate în peretele celular; în prezent, sunt recunoscute peste 20 de grupe, care au fost atribuite prin litere ale alfabetului: A, B, C etc., dintre care principalii agenți patogeni sunt din grupele A, B și G. Grupa B este frecvent asociată cu sepsisul și bacteriemia neonatală, iar grupa G cu faringita.

Streptococul de grup A se distinge de alte grupuri prin sensibilitatea sa la bacitracină, care îi inhibă creșterea în 95% din culturi, în timp ce alte grupuri non-A sunt rezistente la acest antibiotic în 80 până la 90% din cazuri. Componentele celulare care joacă un rol foarte important în virulență sunt:

Constituenți intrinseci sau somatici. Proteina M, acid hialuronic, acid lipoteichoic, proteina F, factor de opacifiere și proteina T.

Proteine extracelulare. Exotoxine piogene, streptolizina O, streptolizina S, dezoxiribonucleaze, hialuronidaze, streptokinază, nicotinamid adenin dinucleotidază.

6. PATOGENIE

Streptococul de grup A (GAS) poate fi găsit în gâtul unor persoane fără a provoca disconfort sau infecție; cu toate acestea, unele persoane dezvoltă afecțiuni moderate, cum ar fi amigdalita streptococică sau impetigo, în timp ce altele dezvoltă afecțiuni severe, cum ar fi fasceita necrozantă, sindromul șocului toxic streptococic și pneumonia, cu rate ridicate ale mortalității. Factorii care pot provoca această progresie depind de gazdă, de calea de intrare și de virulența GAS.

Principalul factor de virulență al streptococului este proteina M, responsabilă de inițierea infecției. Streptococii cu puțină sau fără proteină M nu sunt de obicei patogeni, ceea ce se observă frecvent la purtătorii cronici de streptococ, care sunt adesea asimptomatici.

Proteina M promovează un efect antifagocitar prin inhibarea activării căii alternative a complementului. Deși indivizii pot dezvolta anticorpi împotriva proteinei M, imunitatea este specifică serotipului, existând peste 80 de serotipuri ale acestei proteine. Prin urmare, streptococii cu un tip diferit de proteină M pot fi responsabili de noi infecții. Serotipurile M-1 și M-3 au caracteristici specifice care favorizează infecția diseminată. Un alt factor care contribuie la virulență este capsula de acid hialuronic care înconjoară streptococul și inhibă fagocitoza.

Acidul lipoteichoic și proteina F a peretelui celular contribuie la aderența streptococului la fibronectina de pe suprafața epiteliilor, inițiind astfel procesul infecțios. Streptolizina S este un alt factor de virulență care deteriorează leucocitele polimorfonucleare și organitele subcelulare, dar nu joacă un rol imunogen semnificativ. Unele produse streptococice, cum ar fi hialuronidaza, streptokinaza și DNaza, au o activitate enzimatică capabilă să deterioreze țesuturile și să permită bacteriilor să pătrundă și să invadeze organele. Mai mulți factori de risc pentru boala streptococică invazivă de grup A (GABHS) sunt cunoscuți în populația generală. Persoanele aflate la vârste extreme prezintă un risc mai mare. Copiii mici și vârstnicii pot prezenta un risc mai mare de boli invazive din cauza sistemului imunitar slăbit. Persoanele cu diabet zaharat, boli cronice de inimă sau plămâni, infecție cu HIV, cei care utilizează medicamente eliberate pe bază de rețetă sau intravenoase și cei cu alcoolism pot prezenta un risc mai mare. La copii, există o asociere puternică cu prezența varicelei.

Infecțiile streptococice invazive de grup A (GAS) nu sunt foarte frecvente, iar cei care le dezvoltă au de obicei o infecție a gâtului sau a pielii ca afecțiune preexistentă sau ca parte a tabloului clinic inițial. Persoanele cu risc mai mare de a dobândi o infecție invazivă sunt cele cu o boală cronică, cum ar fi cancerul, diabetul, bolile de inimă sau plămânii, sau cele care utilizează imunosupresoare, cum ar fi steroizii. Acest din urmă grup, în special, prezintă un risc crescut. Persoanele cu leziuni anterioare, cum ar fi tăieturi, varicelă sau plăgi chirurgicale, și cele cu alcoolism sau dependență de droguri injectabile prezintă, de asemenea, un risc crescut de a dezvolta o infecție invazivă cu GAS.

Unele rapoarte sugerează o legătură între utilizarea medicamentelor antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) și dezvoltarea infecției invazive cu streptococ de grup A (GAS), datorită dovezilor că aceste medicamente pot altera funcția granulocitelor și pot crește producția de citokine. Lesko și colab. nu au găsit nicio asociere între utilizarea AINS și dezvoltarea infecției invazive cu GAS într-un studiu multicentric efectuat pe copii cu varicelă. În concluzie, sunt necesari un sistem imunitar compromis, un punct de intrare pentru bacteriile microbiene și tulpini GAS extrem de virulente.

7. COMPLICAȚII

Complicațiile sunt în general împărțite în două tipuri: supurative și nesupurative. Primele sunt legate de procesul invaziv. Cele mai frecvente sunt empiemul (19% din cazuri) și abcesul pulmonar, dar pot apărea și complicații sistemice precum bacteriemia și sepsisul, precum și focare septice în oase sau articulații. Progresia complicațiilor este rapidă. Insuficiența respiratorie se poate dezvolta rapid, împreună cu o deteriorare semnificativă a stării generale a pacientului, susținând diagnosticul de bacteriemie și sepsis, care poate duce la deces în câteva zile.

Pneumonia necrozantă este una dintre complicațiile care pot apărea din cauza intensității și severității inflamației provocate de infecție, cu consecințe fatale în majoritatea cazurilor.

O altă complicație infecțioasă non-purulentă este sindromul șocului toxic , care apare la 13% dintre pacienți. Acesta se caracterizează prin hipotensiune arterială și cel puțin două dintre următoarele: insuficiență renală, tulburări de sângerare, anomalii hepatice, erupții cutanate, fasceită necrozantă și sindrom de detresă respiratorie la adulți la copii. Decesul poate surveni devreme, în medie în a doua zi de spitalizare în 38% din cazurile de pneumonie. Această rată este ridicată în comparație cu rata generală a mortalității de 12% pentru alte boli streptococice invazive și de 26% pentru cei cu fasceită necrozantă.

Printre complicațiile postinfecțioase se numără febra

reumatică, scarlatina și glomerulonefrita acută. Coagulopatia și bolile hepatice sunt două complicații care au fost asociate cu un risc mai mare de mortalitate la pacienții spitalizați în unitatea de terapie intensivă.

8. DIAGNOSTIC

8.1 Laborator

Studiile de laborator vor avea ca scop identificarea agentului cauzal și evaluarea echilibrului și stabilității generale a organismului. Streptococul de grup A (GAS) poate fi recuperat din probe de spută, expectorații faringiene, aspirat traheal, spălări bronșice, aspirat pulmonar și lichid pleural. Streptococul poate fi, de asemenea, recuperat din culturi de sânge și urină sau prin teste rapide de detectare a antigenului. Număr mare de celule polimorfonucleare, cuprins între 15.000 și 40.000/mm^3, se găsește frecvent în hemoleucograma completă, putând fi prezente și titruri crescute de antistreptolizină O. Studiile de laborator pentru a stabili starea generală a pacientului și a ghida managementul includ o hemoleucogramă completă pentru cuantificarea globulelor roșii, care poate indica necesitatea transfuziei de sânge în cazurile de anemie. Analiza periodică a gazelor sanguine pentru a stabili managementul ventilator al insuficienței respiratorii, care apare adesea și necesită terapie intensivă, teste funcționale hepatice și renale pentru a identifica afectarea sistemică sau insuficiența de organe, care poate apărea în cazurile de sepsis, precum și alte studii de cercetare pentru inflamația sistemică, care ar trebui individualizate în fiecare caz.

8.2 Radiologic

Radiografiile toracice ale pneumoniei de grup A sunt imposibil de distins de cele cauzate de alți agenți responsabili de pneumonia dobândită în comunitate, iar imaginile pot fi variate. Pot exista dovezi ale afectării interstițiale extinse, cu opacități reticulare slabe, difuze în ambii plămâni, sau opacități eterogene prezente în mai mult de un lob, sugerând bronhopneumonie sau diseminare hematogenă. Implicarea pleurală cu opacități omogene la periferia plămânului, de extindere variabilă, este frecventă. Imaginea unei opacități omogene cu o bronhogramă aeriană localizată la un singur lob, observată în pneumonia lobară, este mai puțin frecventă, iar opacitățile mediastinale care sugerează mărirea ganglionilor limfatici ai hilului pulmonar sunt destul de rare. În cazurile severe de pneumonie necrozantă, se poate observa distrugerea parenchimului pulmonar cu niveluri hidroaerice care sugerează piopneumotorax.

8.3 Clinic

Pneumonia streptococică de grup A (GAS) se prezintă frecvent ca pneumonie pneumococică comunitară, cu debut rapid, febră peste 40,5 °C, frisoane, dureri în piept, dificultăți de respirație și o stare toxico-infecțioasă. Rareori, are un debut insidios, cu febră ușoară, stare generală de rău și tuse. Un istoric de infecție virală poate contribui la susceptibilitatea la boală, iar la o treime dintre pacienți, simptomele infecției tractului respirator superior apar cu trei până la șapte zile înainte de boala invazivă. Deși apare de obicei fără un istoric de contact cu persoane infectate cu GAS, au fost raportate focare în urma contactului apropiat cu persoane infectate.

Tabloul clinic evoluează rapid, prezentând complicații pleurale precoce, ceea ce necesită intervenție imediată cu antibiotice intravenoase și drenaj pleural, deoarece poate fi cauza febrei persistente și a lipsei de ameliorare.

Sindromul șocului toxic streptococic, caracterizat prin hipotensiune arterială, sindrom de detresă respiratorie cu insuficiență sistemică a unuia sau mai multor organe sau sisteme (rinichi, ficat, coagulare etc.), poate apărea în 13 până la 32% din cazuri și necesită monitorizare atentă într-o unitate de terapie intensivă; mortalitatea este de obicei ridicată.

9. DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

Deoarece tabloul clinic este foarte similar cu pneumoniile bacteriene dobândite în comunitate, cum ar fi cele cauzate de pneumococ, aceasta este adesea comparată cu pneumonia cauzată de *Streptococcus pneumoniae,* în care există un risc mai mare de revărsat pleural, care este de obicei mai mare . Microbul este izolat mai frecvent din culturile de revărsat pleural. Febra este de obicei mai prelungită și este necesară o spitalizare mai lungă.

Diagnosticul trebuie confirmat prin cultură; probele de sânge, sputa și lichidul pleural sunt cele în care există cea mai mare șansă de izolare a germenului.

10. TRATAMENT

10.1 Doctor

Utilizarea timpurie a antibioticelor trebuie inițiată având în vedere prezența streptococului sau stafilococului. Antibioticele necesare pot fi penicilina și clindamicina până la stabilirea unui diagnostic specific. Odată ce infecția cu streptococ de grup A (GAS) este identificată, penicilina G trebuie administrată intravenos în doză de 200.000 până la 400.000 UI/kg/zi, împărțită în patru până la șase doze. Utilizarea clindamicinei poate avea unele avantaje, deoarece oferă o acoperire mai largă și acționează prin inhibarea sintezei proteinelor, spre deosebire de proteinele care leagă penicilina, iar acțiunea sa împotriva bacteriilor persistă mai mult decât cea a penicilinei. Doza recomandată este de 25 până la 40 mg/kg/zi, împărțită în trei sau patru doze, pe lângă penicilină. Utilizarea imunoglobulinei intravenoase a fost sugerată pentru tratamentul sindromului de șoc toxic și al bolilor legate de streptococ și stafilococ, deoarece toxinele acestor germeni au o structură tridimensională ce le permite să interacționeze cu unele molecule din complexul major de histocompatibilitate clasa II de pe suprafața celulelor prezentatoare de antigen și cu unele zone ale limfocitelor T, rezultând o eliberare exagerată de citokine bioactive, reacție ce poate fi blocată cu utilizarea imunoglobulinei.

IgG polispecific intravenos a fost utilizat pentru a gestiona pneumonia streptococică de grup A la adulții grav bolnavi, dar rezultatele nu au fost semnificativ favorabile. Nu există studii suficiente pentru a susține utilizarea sa la copii.

10.2 Chirurgical

Drenajul lichidului pleural poate fi necesar prin toracotomie și plasarea unui cateter pleural etanș cu apă pentru a menține expansiunea pulmonară.

11. PROGNOZĂ

În timp ce infecțiile cu streptococ invaziv de grup A (GABHS) în majoritatea studiilor la adulți variază între 30% și 80%, la copii cifrele variază între 5% și 10%. Mortalitatea este ridicată, ajungând la 38%, cu o evoluție rapid progresivă, iar decesul poate surveni în medie în două zile. Se observă o relație directă între vârstă și rata mortalității.

12. PREVENȚIE

Se recomandă ca toți copiii să primească vaccinul împotriva varicelei începând cu vârsta de un an pentru a reduce riscul de infecții secundare, cum ar fi infecția cu streptococ de grup A (GAS). Tratamentul antibiotic profilactic a fost utilizat la persoanele aflate în contact strâns (mai mult de 24 de ore) cu o persoană care suferă de infecție invazivă cu GAS, utilizând antibiotice precum rifampicina, penicilina benzatinică sau clindamicina și, mai recent, macrolide precum azitromicina. De asemenea, a fost recomandat celor cu factori de risc pentru dezvoltarea bolii. Cu toate acestea, eficacitatea sa nu a fost aprobată de experți, mai ales având în vedere rara frecvență a acestor evenimente în rândul contacților și cu atât mai puțin în rândul copiilor în general, care variază de la 0,8 la 7,5 la 1.000 de contacți, cu o medie de 2,9 cazuri la 1.000. Grupul de Prevenire și Control al Infecțiilor Streptococice de Grup A, împreună cu Centrele pentru Controlul și Prevenirea Bolilor (CDC), a concluzionat că screeningul de rutină și chimioprofilaxia nu sunt recomandate pentru contactele casnice ale pacientului index, dar că chimioprofilaxia poate fi luată în considerare pentru contactele cu risc crescut de a contracta boala sau de a deceda din cauza unei infecții invazive cu streptococi de grup A. Este recomandabil să se ofere o explicație detaliată a manifestărilor clinice contactelor apropiate ale pacienților infectați cu infecție streptococică de grup A, astfel încât aceștia să solicite asistență medicală din timp dacă dezvoltă oricare dintre aceste simptome. În acest fel, bolile grave pot fi evitate prin primirea unui tratament la timp, având în vedere sensibilitatea ridicată a FAN la antibiotice.

13. CAZ CLINIC

Un pacient de sex masculin în vârstă de 10 ani, anterior sănătos, fără antecedente medicale semnificative, s-a prezentat cu tuse și dureri în gât cu antecedente de 12 zile. A dezvoltat febră în a treia zi după debutul tusei, care s-a ameliorat cu tratament simptomatic. Tusea s-a agravat în zilele următoare, iar cu trei zile înainte de spitalizare, a dezvoltat o febră persistentă care nu a răspuns la paracetamol. A prezentat stare generală de rău, disconfort și semne de detresă respiratorie. Examenul fizic a relevat o erupție maculopapulară pe trunchi, însoțită de tahipnee, retracții ușoare, matitate la percuție, fremitus vocal scăzut și sunete respiratorii scăzute în hemitoracele drept. O radiografie toracică a arătat o opacitate omogenă în hemitoracele drept și o ușoară deplasare mediastinală spre partea opusă a plămânului afectat. Hemoleucograma completă a arătat o hemoglobină de 11 g/dl, cu 20.000 de leucocite la 100 ml, din care 70% au fost leucocite polimorfonucleare, 8% au fost benzi și 9% au fost limfocite. Toracocenteza a relevat lichid purulent în spațiul pleural drept, așadar a fost introdus un tub toracic. Tratamentul inițial a constat în dicloxacilină și amikacină administrate intravenos și oxigen suplimentar prin mască facială. Hemoculturile au fost negative, dar cultura din lichidul pleural a evidențiat streptococ hemolitic de grup A, care a fost tratat cu dicloxacilină și clindamicină. Șederea în spital a fost de șapte zile; după îndepărtarea tubului toracic, tratamentul cu dicloxacilină și clindamicină a fost continuat timp de încă o săptămână. La controlul ambulatoriu, pacientul era asimptomatic. Radiografia toracică de control a arătat încă opacitate în hemitoracele drept, dar cu semne de ameliorare, iar marcajele vasculare ale plămânului erau mai clar vizibile. Au fost solicitate culturi faringiene de la contacți; doar unul dintre cei trei frați ai săi a fost asimptomatic. Nu existau antecedente de febră reumatică, glomerulonefrită sau alte boli asociate cu streptococul de grup A (GAS) în familie sau printre contacți.

14. CONCLUZII

Pneumonia cu streptococ de grup A (GAS) este o afecțiune rară care poate apărea izolat sau în asociere cu o infecție de contact sau o boală predispozantă. Are o evoluție rapid progresivă și o rată ridicată a mortalității. Inițierea precoce a tratamentului cu antibiotice și a drenajului pleural, pe lângă măsurile de susținere, poate contribui la un prognostic mai bun. Furnizarea de informații detaliate celor mai apropiați pacientului sau recunoașterea precoce a oricărui focar de boală invazivă ajută la inițierea promptă a tratamentului, ceea ce, la rândul său, îmbunătățește prognosticul.

LITERATURĂ

Al-Kaabi N, Solh Z, Pacheco S, Murray L, Gaboury I, Le Saux N. O comparație a streptococului de grup A versus *Streptococcus pneumoniae* pneumonia . *Pediatr Infect Dis J,* 2006;25(11):1008-1012.

Departamentul de Sănătate și Servicii Umane al CDC. Date și Statistici, 2006.

Cengiz AB, Kanra G, Caglar M, Kara A, Gücer S, Ince T. Pneumonie necrozantă fatală cauzată de streptococul de grup A. *J Paediat Child Health,* 2004;40:69-71.

Cone LA, Woodard DR, Schlievert PM, Tomory GS. Observații clinice și bacteriologice ale unui sindrom asemănător șocului toxic cauzat de *Streptococcus pyogenes. N Engl J Med,* 1987;317:146-149.

Cunningham MW. Patogeneza infecțiilor cu streptococi de grup A. *Clin Microbiol Rev,* 2000;13(3):470-451.

Davies HD, McGeer A, Schwartz B *și alții.* Infecții streptococice invazive de grup A în Ontario, Canada. Grupul de studiu streptococic de grup A din Ontario. *N Engl J Med,* 1996;335:547-554.

Demers B, Simor AE, Vellend H *și alții. Infecții* severe invazive cu streptococi de grup A în Ontario, Canada: 1987-1991. *Clin Infect Dis* , 1993;16:792-800.

Domingue GJ, Pierce WA. Efectul proteinei M streptococice parțial purificate - asupra fagocitozei *in vitro a Streptococcus pyogenes. J Bacteriol,* 1965;89:583-588.

Huang YCh, Hsueh PR, Yan DCh, Hsia SH. Un grup familial de sindrom de șoc toxic streptococic la copii: implicații clinice și investigații epidemiologice. *Pediatrics* , 2001;107:1181-1183.

Laupland KB, Davies HD, Low DE, Schwartz B, Green K, McGeer A. Boala streptococică invazivă de grup A la copii și asocierea cu infecția cu virusul varicelo-zosterian. *Pediatrics,* 2000;105(5):e60.

Lesko SM, O'Brien KL, Scwartz B, Vasina R, Mitchell AA. Infecția streptococică invazivă de grup A și utilizarea medicamentelor antiinflamatoare nesteroidiene la copiii cu varicelă primară. *Pediatrics,* 2001;107:1108-1115.

Mehta S, McGeer A, Low DE *și alții.* Morbiditatea și mortalitatea pacienților cu infecții invazive cu streptococi de grup A internați la UCI. *Chest* , 2006;130(6):1679-1686.

Muller MP, Low DE, Green KA, Simor AE *și alții* . Caracteristici clinice și epidemiologice ale pneumoniei streptococice de grup A în Ontario, Canada. *Arch Intern Med* , 2003;163:467-472.

Prevenirea bolii streptococice invazive de grup A în rândul contactelor casnice ale pacienților infectați și în rândul pacienților postpartum și postchirurgicali: recomandări din partea Centrelor pentru Controlul și Prevenirea Bolilor. *Clin Infect Dis,* 2002;35:950-959.

Putto A. Amigdalită exudativă febrilă: virală sau streptococică? *Pediatrics,* 1987;80:6-12.

Roy S, Kaplan EL, Rodríguez B, Schreiber JR, Salata RA, Palavecino E, John ChC. Un grup familial de cinci cazuri de pneumonie streptococică de grup A. *Pediatrie* , 2003;112:e61-e65.

Schleiss MR. Infecție streptococică, grupa A. *Medicină,* mai 2008.

Schlievert PM. Utilizarea imunoglobulinei intravenoase în tratamentul sindroamelor de șoc toxic stafilococic și streptococic și al bolilor asociate. *J Allergy Clin Immunol,* 2001;108:S107-110.

Schwartz B, Elliot JA, Butler JC *și alții.* Grupuri de infecții invazive cu streptococi de grup A în medii familiale, spitalicești și în aziluri de bătrâni. *Clin Infect Dis* , 1992;15:277-284.

Smith A, Lamagni TL, Oliver I, Efstratiou A, George RC, Stuart JM. Boala streptococică invazivă de grup A: ar trebui ca persoanele apropiate să primească în mod curent profilaxie cu antibiotice? *Lancet Infect Dis,* 2005;5:494-500.

Stevens DL. Ar putea medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) să accelereze progresia infecțiilor bacteriene către sindromul de șoc toxic? *Clin Inf Dis* , 1995;21:977-980.

CAPÍTULO 53

Pneumonia la pacienții cu cancer

Dr. Silvia Chávez Gallegos / Dr. Esteban López Gaitán / Dr. Jorge A. Vázquez Narváez / Dr. Primo Cruz Borja

Conținut

- 1. Introducere
- 2. Definiție
- 3. Sinonimie
- 4. Epidemiologie
- 5. Etiologie
  - 5.1 Microorganisme Gram-negative
  - 5.2 Microorganisme Gram-pozitive
  - 5.3 Hongos
  - 5.4 Virus
- 6. Patogeneză
- 7. Fiziopatologie
- 8. Diagnostic radiologic
  - 8.1 Copil cu cancer cu infiltrate localizate fără neutropenie
  - 8.2 Infiltrate localizate la pacienții neutropenici
  - 8.3 Infiltrate difuze la copiii cu cancer
- 9. Diagnostic laborator
- 10. Diagnostic diferenţial
- 11. Complicații
- 12. Prognoză
- 13. Tratament
- 14. Prevenirea
- 15. Concluzii
- Literatură

1. INTRODUCERE

Pacienții cu cancer constituie un grup care a crescut semnificativ. Datorită bolii în sine, dar în principal datorită tratamentului chimioterapeutic, aceștia prezintă adesea un anumit grad de imunodeficiență, în special în seria granulocitară. Prin urmare, pneumonia este rar întâlnită la acești pacienți, care se încadrează în categoria febrei și neutropeniei. Cel mai important factor la pacienții cu cancer este gradul de neutropenie; o numărătoare sub 0,5 x 10^9 / L indică un risc substanțial de infecție, în timp ce o numărătoare de 0,1 x 10^9 / L este considerată a fi cu risc ridicat.

Căile respiratorii sunt unul dintre locurile complicațiilor la pacienții cu cancer. Colonizarea căilor respiratorii oferă o sursă de microorganisme patogene, dar la fel se întâmplă și cu bacteriemiile la pacienții neutropenici, precum și cu infecțiile în zone precum pielea, cateterele și tractul gastrointestinal.

Prin urmare, trebuie reținut că în cazul unei urgențe oncologice infecțioase la acești pacienți, instituirea promptă a tratamentului în funcție de caracteristicile clinice și epidemiologia fiecărui spital este foarte importantă, întrucât cea mai frecventă cauză de deces în aceste cazuri sunt infecțiile și nu boala oncologică.

Acest grup de pacienți se infectează cu bacterii comune care afectează copiii imunologic sănătoși, precum și cu alte microorganisme, mai puțin frecvente. Acestea includ nu numai bacteriile și ciupercile considerate în mod tradițional cele mai frecvente, ci și virusurile, toate acestea putând fi detectate din timp datorită tehnologiei. Cu toate acestea, paraziții și micobacteriile provoacă, de asemenea, pneumonie la copiii cu cancer. Trebuie subliniată importanța laboratorului de microbiologie, deoarece trebuie depuse toate eforturile pentru a izola microorganismul care cauzează infecția. Din punct de vedere epidemiologic, este crucial să se știe ce microorganisme sunt prezente în fiecare spital pentru a lua decizii de tratament, cel puțin empiric. O altă distincție importantă este între pneumonia dobândită în comunitate și cea nosocomială, deoarece tratamentul inițial poate diferi în funcție de flora specifică prezentă în fiecare situație.

2. DEFINIŢIE

Pneumonia este un proces infecțios localizat la nivel pulmonar la

pacienții cu orice tip de cancer ; se dobândește prin aspirația de agenți patogeni din tractul respirator superior sau prin diseminare hematogenă, din cauza bacteriilor, fungilor, virusurilor sau paraziților.

În acest capitol, se va utiliza următoarea definiție a neutropeniei: ... orice număr total de neutrofile mai mic de 500/mm3 [sau] un număr total de neutrofile mai mic de 1.000/mm3 [cu] o scădere previzibilă la sub 500/ [mm3] .

3. SINONIMIE

Există puține informații despre pneumonia la pacienții cu cancer imunocompromiși, iar date precum complicații, febră și neutropenie sunt frecvent găsite.

4. EPIDEMIOLOGIE

Conform unor rapoarte, pneumonia la copiii cu cancer apare la doar 5% dintre pacienții internați pentru neutropenie și febră, cu simptome de infecție a tractului respirator superior sau inferior, și la doar 1% dintre pacienții asimptomatici. În ciuda raritații lor relative, infecțiile pulmonare pot evolua rapid spre insuficiență respiratorie, ceea ce face vitală detectarea și inițierea tratamentului cât mai repede posibil la pacienții cu cancer care urmează chimioterapie.

La 48 până la 60% dintre pacienții neutropenici cu cancer și febră, există o infecție bine stabilită sau ocultă. La 16 până la 20% dintre pacienții al căror număr total de neutrofile (NT) este mai mic de 100/mm³ , există bacteriemie fără un focar infecțios bine stabilit . Când NT scade la mai puțin de 1.000/mm³ , susceptibilitatea la infecții crește, iar severitatea este în general invers proporțională cu numărul total de neutrofile.

Prezentarea inițială a diferitelor neoplasme poate fi însoțită de simptome respiratorii. Cazurile de sindrom mediastinal superior cu compresia căilor respiratorii, a venei cave superioare sau a ambelor sunt diagnosticate la pacienții cu o masă mediastinală.

Într-un studiu prospectiv de urmărire, Chaoui a raportat că, din 65 de pacienți, 30 au prezentat un eveniment respirator în primul an de tratament, iar morbiditatea și mortalitatea au fost mai mari la pacienții cu boli pulmonare preexistente sau la cei care nu au obținut remisie. Există dovezi că tumorile pulmonare toracice se pot prezenta inițial ca empiem. Sharif a raportat că, în evaluarea a 150 de cazuri cu dovezi de empiem, tumorile intratoracice au fost ulterior confirmate la opt pacienți (5,3%) și, din acest motiv, a recomandat ca evaluarea inițială să fie topografică la pacienții cu empiem.

Un alt studiu realizat de Bachur a arătat că la pacienții cu febră și leucocitoză (>20.000 de leucocite), 40% dintre pacienții cu focar pulmonar au prezentat inițial modificări sugestive pentru pneumonie pe radiografia toracică, în timp ce 26% dintre pacienții fără focar infecțios au avut constatări compatibile cu pneumonia.

5. ETIOLOGIE

Linia imună afectată nu poate ghida în ceea ce privește posibila etiologie; de exemplu, în neutropenie, bacteriile care cauzează frecvent infecția sunt gram-negative, cum ar fi *Pseudomonas aeruginosa, Klebsiella* sp., *Escherichia coli și Enterobacter* sp., precum și bacterii gram-pozitive, cum ar fi *S. pneumoniae, S. viridans și S. aureus,* și fungi precum *Aspergillus, Fusobacterium , Mucor, Candida* și altele. Anomaliile celulelor B se datorează *S. pneumoniae, Haemophilus influenzae* și altor bacterii gram-negative. În cazurile de anomalii ale celulelor T, bacteriile cauzatoare sunt *Legionella* , *Nocardia* și *Mycobacterium;* fungii sunt *Aspergillus* , *Cryptococcus, Histoplasma* și *Coccidioides* . Protozoarele includ *Pneumocystis jirovecii* și *Toxoplasma.* Virusurile sunt CMV, VZV, HSV și RSV.

Totuși, nu trebuie uitat faptul că pacienții imunodeficienți pot dobândi agenți patogeni care infectează subiecții imunocompetenți, cum ar fi agenți patogeni mai puțin comuni, iar așa cum am menționat mai sus, toate acestea sunt agravate de sistemul imunitar afectat.

5.1 Microorganisme Gram-negative

La pacienții neutropenici, acestea sunt cele mai frecvente; printre acestea se numără *Pseudomonas aeruginosa, Klebsiella* sp și *Enterobacteriaceae* ; acest grup a fost asociat cu pneumonia precoce, dar atunci când există un eșec al răspunsului la tratamentul inițial , sunt înrudite *P. aeruginosa, Stenotrophomonas maltophilia* sau *Enterobacteriaceae* .

5.2 Microorganisme Gram-pozitive

Aceste microorganisme sunt cea mai frecventă cauză a pneumoniei dobândite în comunitate, dar mai puțin frecvente decât bacteriile gram-negative. Printre cele mai frecvente bacterii se numără *Staphylococcus aureus, S. pneumoniae* și streptococul beta-hemolitic de grup A. Alte bacterii, cum ar fi *Listeria sp., sunt bacili gram-pozitivi care provoacă* infiltrate refractare sau cu debut tardiv . *Nocardia* nu este foarte frecventă, dar este asociată cu o mortalitate ridicată.

5.3 Ciupercă

Infecțiile fungice pulmonare reprezintă o cauză principală de mortalitate la pacienții cu cancer imunocompromiși. Acești pacienți au mai mulți factori predispozanți pentru dobândirea acestor microorganisme: 1) factorul principal este neutropenia cauzată de terapia citotoxică; 2) antibiotice cu spectru larg; 3) chimioterapie; și 4) utilizarea corticosteroizilor. Printre ciupercile cel mai frecvent observate se numără *Aspergillus* și *Candida.* Aspergillus este asociat cu construcțiile sau remodelările din spitale, în timp ce ciupercile legate de reactivarea bolilor din cauza modificării liniei celulare includ *Histoplasma capsulatum, Coccidioides immitis, Blastomyces dermatitidis* și *Paracoccidioides brasiliensis. Pneumocystis jiroveci* este o cauză de pneumonie la pacienții cu cancer.

5.4 Virus

Virusurile respiratorii descoperite într-un studiu realizat în Chile au fost gripa, parainfluenza, virusul sincițial respirator și adenovirusul și ar trebui căutate mai frecvent; cu toate acestea, există și alte virusuri la care poate exista reactivare, cum ar fi CMV și varicela, care se pot răspândi la alte organe.

6. PATOGENIE

Utilizarea agenților imunosupresori și combinarea diferiților - agenți chimioterapeutici afectează mecanismele de apărare ale unui pacient în moduri diferite, inclusiv gradul și durata imunosupresiei, precum și linia sistemului imunitar afectată.

Cauzele pneumoniei la pacienții cu cancer pot fi împărțite în

acute, în timpul tratamentului, și cronice, după tratament; acestea din urmă sunt mai degrabă legate de sechelele tratamentului.

În faza acută care urmează neutropeniei, studiile au dat următoarele rezultate: microorganismele au fost izolate doar la jumătate dintre pacienți; bacteriile gram-pozitive au fost cele mai frecvente (izolate în 47% din cazuri), urmate de bacili gram-negativi (33%) și fungi (20%).

La copiii cu cancer, trebuie luate în considerare anumite caracteristici specifice bolii sau tratamentului lor, cum ar fi pneumoniile interstițiale asociate medicamentelor, cum ar fi bleomicina, metotrexatul, acidul trans-retinoic (ATRA), hemoragiile pulmonare secundare CID datorate leucostazei, sepsisului, leucemiei mieloide subtip M3 și metastazelor.

7. FIZIOPATOLOGIE

Infecția pulmonară este cauzată în principal de aspirația agenților patogeni din tractul respirator superior sau prin diseminare hematogenă; cu toate acestea, prezența unei tumori în sine poate produce infecție prin obstrucția căilor respiratorii, în care drenajul secrețiilor nu este permis și care produce colonizarea bacteriilor ce duc la infecție.

Mai mult, mecanismele naturale de apărare alterate de chimioterapie, afectarea mucoasei (afectare mucociliară) și a sistemului umoral (scăderea secreției de imunoglobuline), precum și scăderea suboptimală a funcției celulelor fagocitare efectoare (celule polimorfonucleare și macrofage pulmonare), reprezintă baza fiziopatologică a pacientului imunocompromis cu pneumonie infecțioasă.

8. DIAGNOSTIC RADIOLOGIC

Cea mai practică metodă de evaluare a unui copil cu cancer și pneumonie este prin clasificarea acestuia în funcție de distribuția anatomică a leziunii (localizată sau difuză), luând în considerare numărul de leucocite (cu sau fără neutropenie). Această clasificare permite o evaluare rapidă, ajută la identificarea posibilului agent cauzal și permite inițierea promptă a tratamentului adecvat.

Pneumonia la copiii cu cancer poate fi foarte gravă, compromițând funcția respiratorie și chiar viața pacientului. Un istoric medical amănunțit, inclusiv un examen fizic meticulos, este esențial; o radiografie toracică este foarte utilă pentru diagnostic și, dacă este posibil, o tomografie computerizată; hemoculturile sunt vitale, la fel ca și hemoleucograma completă, pulsoximetria și analiza gazelor sanguine arteriale atunci când pacientul este în stare critică.

Printre cele mai sensibile studii imagistice se numără - tomografia computerizată (CT), deoarece oferă informații despre tipul de model, extinderea leziunii și, prin urmare, etiologia probabilă; un exemplu în acest sens este detectarea infiltratului localizat de *Aspergillus* la pacienții care persistă cu febră și neutropenie, ceea ce permite inițierea unui tratament țintit și un *rezultat mai bun* .

Studiile cu bronhoscop flexibil cu fibră optică oferă dovezi specifice ale germenului la copiii cu cancer și pneumonie, deși această metodă depinde de starea clinică a pacientului.

O altă metodă de diagnostic utilă este lavajul bronșic (BL), care poate identifica până la 80% dintre virusuri, dar este semnificativ mai puțin sensibilă atunci când infiltratul este cauzat de ciuperci sau bacterii (dacă pacientul a fost tratat cu antimicrobiene).

Biopsia transtoracică cu ac poate fi utilă în leziunile focale și periferice; dacă este efectuată cu un sistem videotoracoscopic (VDT), oferă probe excelente pentru patologie; cu toate acestea, această procedură este limitată la copiii mici, deoarece instrumentele necesare sunt mari și nepotrivite pentru acest tip de pacient.

Biopsia pulmonară deschisă este standardul de aur, în special atunci când nu există un răspuns adecvat la tratamentul prescris pe baza tabloului clinic și a studiilor imagistice. Pe lângă diagnostic, permite rezecția leziunilor individuale în cazurile de infecții fungice.

Așa cum s-a descris, există două caracteristici principale pentru diagnosticarea și tratamentul copiilor cu cancer și pneumonie :

1. Tipul infiltratului: difuz sau localizat.
2. Pacient cu sau fără neutropenie.

Astfel, se pot integra trei grupuri:

a. Copil cu cancer cu infiltrate localizate fără neutropenie .
b. Copil cu cancer cu infiltrate localizate și neutropenie .
c. Copil cu cancer și infiltrate difuze. În acest caz, numărul de neutrofile și recuperarea în timpul tratamentului sunt factorii prognostici.

Înainte de a aborda fiecare dintre grupurile menționate mai sus, merită menționat faptul că următoarele aspecte ar trebui luate în considerare și la copiii cu cancer:

a. Etapa tratamentului.
b. Dacă boala este sub control sau a recidivat.
c. Ultima chimioterapie administrată și data aplicării .
d. Starea nutrițională a copilului.

Este important de menționat două tipuri diferite de abordare . Prima este pacientul cu semne clinice de infecție respiratorie. Cealaltă este pacientul cu neutropenie fără focar infecțios.

În primul caz, când există un pacient fără focar infecțios și examenul clinic nu detectează un focar de infecție la nivelul căilor respiratorii, radiografia toracică nu este recomandată în prezent în abordarea inițială.

În acest caz, procedurile diagnostice, cum ar fi bronhoscopia sau biopsia pulmonară deschisă, sunt indicate până la a treia sau a patra etapă în majoritatea căilor respiratorii. Rapoartele timpurii privind biopsiile pulmonare au arătat că, deși acestea au oferit un diagnostic specific în până la 82% din cazuri, tabloul clinic care a dictat tratamentul a fost de obicei suficient și rareori modificat (tratamentul a fost ajustat doar în 18% din cazuri). Mai mult, morbiditatea postoperatorie (intubație prelungită, pneumotorax recurent, hemoragie pulmonară) și mortalitatea (până la 34%) nu au justificat inițial procedura.

Astfel, procedurile de diagnostic au evoluat către bronhoscopie cu lavaj bronhoalveolar. Se știe că, prin evaluare clinică adecvată, inspecția secrețiilor, culturilor și numărătoarea leucocitelor, se poate obține un diagnostic precis la 84% dintre pacienți; la cei cu lavaj bronhoalveolar, microorganismul a fost izolat în 50 până la 53% din cazuri.

Este incontestabil faptul că la acei pacienți care inițial nu au răspuns la tratamentul instituit, bronhoscopia este extrem de utilă pentru izolarea microorganismului și definirea unei căi terapeutice.

Cu toate acestea, bronhoscopia necesită echipament și personal calificat, pe care majoritatea centrelor de oncologie le

au. În țările în curs de dezvoltare, unde nu este disponibil un bronhoscop sau un chirurg pediatru calificat, aspirația pulmonară transtoracică este o alternativă. Kumar a raportat că în 30 de aspirații pulmonare transtoracice, microorganismul a fost izolat în 53% din cazuri (culturile sanguine au fost corelate cu culturile de aspirație în 31%, comparativ cu o corelație de doar 1% cu culturile faringiene) și a fost raportat un singur pneumotorax cu rezoluție spontană în cele 30 de proceduri. Prin urmare, bronhoscopia este recomandată ca o alternativă sigură pentru pacienții care necesită diagnostic etiologic, fără morbiditatea și mortalitatea asociate cu biopsia toracică deschisă.

8.1 Copil cu cancer cu infiltrate localizate fără neutropenie

Cauzele în acest caz sunt aceleași ca la copiii imunocompetenți; cele mai frecvente bacterii, virusuri și micoplasme sunt izolate cel mai frecvent, iar aceleași considerații terapeutice trebuie aplicate ca la copiii imunocompetenți. Cu toate acestea, copiii fără neutropenie, dar cu status imunocompromis, cum ar fi cei care au suferit un transplant (care primesc tratament imunosupresor, inclusiv steroizi), trebuie luați în considerare, deoarece prezintă risc de pneumonie cauzată de agenți patogeni mai puțin comuni *(M. tuberculosis,* micobacterii atipice, *Nocardia* sp., *Legionella sp* ., *Chlamydia* sp. și ciuperci precum *Aspergillus* sp. și anumite micoze endemice, cum ar fi *C. immitis* și *H. capsulatum*).

Histoplasmoza pulmonară se poate prezenta sub forma unor leziuni focale multiple sau a unor infiltrate nodulare difuze sau reticulare la pacienții cu transplant.

Histoplasma poate fi izolată în hemocultură, măduvă osoasă și biopsie, iar antigenul în urină.

Copiii cu vârsta cuprinsă între nouă și doisprezece luni la care este identificată *infecția cu M. tuberculosis* ar trebui să primească tratament cu cel puțin două medicamente antituberculoase. *Legionella* sp. poate provoca acest tip de pneumonie, în special la copiii cu imunitate celulară afectată, cum ar fi pacienții care primesc doze mari de steroizi, pacienții cu transplant și cei care au dobândit boala pe cale nosocomială. Tabloul clinic poate fi foarte nespecific, incluzând limfadenopatie, febră, mialgie, anorexie, cefalee, tuse neproductivă, durere retrosternală, dispnee, diaree și anomalii neurologice. Radiografia toracică arată infiltrate lobare cu infiltrate alveolare în pete. Diagnosticul se pune prin cultivarea microorganismului din secrețiile respiratorii, lichidul de lavaj bronhoalveolar sau prin detectarea antigenului urinar; acesta poate fi detectat și cu un anticorp monoclonal. Tratamentul se bazează pe eritromicină sau azitromicină. *Nocardia* sp. este o altă cauză posibilă. Treizeci la sută dintre pacienți prezintă leziuni cutanate și afectarea sistemului nervos central (abcese cerebrale) și este foarte frecventă la pacienții cu imunitate afectată a celulelor T. Diagnosticul se stabilește prin cultură, pe lângă colorarea histopatologică. Tratamentul se face cu TMP/SMX timp de șase luni (15 mg/kg/zi) sau carbopenem plus un aminoglicozid.

8.2 Infiltrații localizați la pacienții neutropenici

În aceste cazuri, cei mai frecvenți agenți patogeni sunt bacteriile gram-pozitive și gram-negative, fungii și virusurile, ca și la pacienții fără neutropenie. Bacteriile sunt cea mai frecventă cauză a pneumoniei localizate la pacienții neutropenici. Tratamentul cu antibiotice cu spectru larg trebuie inițiat înainte de o procedură invazivă; prin urmare, evaluarea clinică este crucială în primele 72 de ore de la inițierea tratamentului. Dacă apare stabilizarea sau ameliorarea, antibioticul trebuie continuat timp de 10 până la 14 zile.

Când evoluția este torpidă, este necesară efectuarea lavajului bronșic, a aspirației transtoracice cu ac sau a biopsiei deschise.

Aspergillus se manifestă la pacienții cu neutropenie prelungită cu antecedente de administrare de antibiotice cu spectru larg.

Alți germeni mai puțin frecvenți sunt *Scedosporium* sp, *Fusarium* sp, *Trichosporum beigelii* și *Zygomycetes;* ocazional, unele specii de *Candida (albicans* și *tropicalis).*

Alte ciuperci, cum ar fi *H. capsulatum,* apar atunci când pacientul primește corticosteroizi pentru o perioadă prelungită.

Radiografia arată o zonă de consolidare la pacienții neutropenici, la care se poate distinge angioinvazia fungică; aceste constatări sunt subiective și nu sunt specifice aspergilozei. Diagnosticul definitiv depinde de microbiologie și histopatologie.

În prezent, se utilizează detectarea antigenului *galactomanan* prin ELISA, care are o sensibilitate de 50 până la 95% și o specificitate de 87 până la 99% pentru diagnosticul neinvaziv al aspergilozei. De asemenea, permite monitorizarea răspunsului terapeutic și are implicații prognostice. Trebuie completată cu o tomografie computerizată. Incidența *Aspergilozei* a crescut, în principal din cauza *Aspergillus fumigatus. Aspergiloza* invadează vasele de sânge și produce bronhopneumonie necrozantă și, în consecință, hemoptizie, care pune viața în pericol . Aspergiloza diseminată apare în 30% din cazuri și implică sistemul nervos central, ficatul, rinichii, pielea și splina; în ciuda capacității sale invazive, hemoculturile sunt aproape niciodată pozitive. Tratamentul cu succes al aspergilozei pulmonare neinvazive necesită un diagnostic precoce și o intervenție terapeutică rapidă. Conform studiilor internaționale, se recomandă voriconazolul, iar amfotericina B lipozomală este o alternativă la pacienții cu transaminaze crescute. Cel mai important factor prognostic pentru un tratament de succes este recuperarea neutrofilelor. La pacienții care primesc chimioterapie și care pot prezenta neutropenie, este posibilă recurența pneumoniei Aspergillus *;* prin urmare, se recomandă continuarea tratamentului antifungic în aceste perioade de imunosupresie. Rezecția chirurgicală a leziunii *Aspergillus* și a altor micoze poate fi tratamentul definitiv. Intervenția chirurgicală trebuie luată în considerare în următoarele situații:

- Hemoptizie dintr-o singură leziune cavitată.
- Progresia unei leziuni solitare în ciuda tratamentului antifungic.
- Infiltrarea structurilor adiacente, cum ar fi pericardul, vasele mari, esofagul și peretele toracic, în timpul tratamentului.
- Alte ciuperci care pot provoca acest tip de pneumonie - sunt ciupercile filamentoase, cum ar fi *Scedosporium* sp, *Fosarium* sp și zigomicetele.

8.3 Infiltrate difuze la copiii cu cancer

Aceste tipuri de pneumonie sunt cauzate de bacterii, virusuri, fungi și factori neinfecțioși, inclusiv medicamente antineoplazice (bleomicină, ciclofosfamidă și metotrexat) și procese neoplazice (metastaze). *Pneumonia cu Pneumocystis carinii* este cea mai

frecventă cauză de pneumonie cu infiltrate pulmonare difuze. Un indicator important al infecției bacteriene este neutropenia; cu toate acestea, dacă neutropenia și febra sunt absente, infecția virală sau pneumonia cauzată de acest agent este mai probabilă decât infecția bacteriană. Această observație este relevantă în special pentru copiii imunocompromiși care își pot recupera neutrofilele după chimioterapie intensivă. Tabloul clinic este caracterizat prin febră, tuse neproductivă, tahipnee, dispnee și hipoxemie. Radiografiile toracice relevă de obicei infiltrate alveolointerstițiale bilaterale difuze. Diagnosticul necesită demonstrarea chistului sau trofozoitului în materialul pulmonar (secreție sau parenchim).

La pacienții cu SIDA, probele sunt pozitive chiar și în spută, dar la copiii cu cancer, acest agent nu este la fel de abundent. Diagnosticul de pneumonie la pacienții imunosupresați cu cancer se pune uneori prin colorarea sputei cu anticorpi monoclonali și ar trebui să fie primul test efectuat.

Totuși, demonstrarea chistului sau trofozoitului necesită adesea lavaj bronhoalveolar și, în unele cazuri, biopsie. Pneumonia *cu Pneumocystis* trebuie luată în considerare la pacienții care primesc terapie prelungită cu corticosteroizi care provoacă imunosupresie și care prezintă, de asemenea, dispnee, tahipnee, hipoxemie și infiltrat interstițial difuz.

Din suspiciunea clinică, acest agent trebuie izolat în spută, dar dacă aceasta nu este suficientă sau este negativă, trebuie efectuat lavaj bronhoalveolar și trebuie inițiat tratament cu TMP-SMX și trebuie administrat un tratament alternativ, cum ar fi clindamicină-primaquină, dapsonă-pirimetamină.

Administrarea adjuvantă de corticosteroizi este importantă în gestionarea pacienților cu cancer și a pacienților cu pneumonie, deoarece s-a demonstrat că reduce insuficiența respiratorie și decesul la cei care primesc acest tratament devreme. Doza pentru copii se bazează pe doza pentru adulți, iar prednisonul este recomandat la 1 mg/kg de două ori pe zi timp de 45 de zile, 1 mg/kg/zi timp de cinci zile și 0,5 mg/kg/zi timp de 14 până la 21 de zile.

Mycoplasma pneumoniae și *Chlamydia pneumoniae* pot - provoca pneumonie cu infiltrate pulmonare difuze și forme severe de boală la copiii imunocompromiși. Acestea sunt frecvent subdiagnosticate și reprezintă o cauză frecventă a pneumoniei dobândite în comunitate. Din punct de vedere istoric, diagnosticul a fost dificil; cu toate acestea, progresele recente permit diagnosticarea prin lavaj bronhoalveolar și PCR pentru *Mycoplasma* și testare ADN pentru *Chlamydia,* îmbunătățind astfel prognosticul cu tratament specific. Dacă aceste teste nu sunt disponibile, un tratament empiric cu azitromicină este o opțiune validă.

Printre cauzele virale ale pneumoniei interstițiale difuze se numără citomegalovirusul și virusul sincițial respirator. Primul este asociat în principal cu pacienții post-transplant. Diagnosticul se stabilește prin testarea antigenului și PCR. Tratamentul de elecție este aciclovirul sau ganciclovirul.

Alte virusuri, cum ar fi varicela zoster și herpesul simplex, pot provoca pneumonie difuză la pacienții imunosupresați.

Virusul varicelo-zosterian este asociat cu pacienții cu transplant de măduvă osoasă și poate provoca, de asemenea, boli de piele și diseminare viscerală.

Virusul sincițial respirator (VSR) este o cauză a bolilor pulmonare severe și are o rată ridicată a mortalității, în special la pacienții care urmează tratament pentru leucemie mieloidă și transplant de măduvă osoasă. În general, este diagnosticat rapid folosind testarea directă a anticorpilor cu imunofluorescență pe tamponuri nazofaringiene. Deși există puține studii la copii, ribavirina s-a dovedit a fi o bună opțiune terapeutică. Parainfluenza, gripa, adenovirusul și HIV-6 au fost descrise ca cauze ale pneumoniei interstițiale difuze la copiii cu cancer; cu toate acestea, aceste virusuri ARN sunt mai frecvent cauza traheobronșitei și bronhopneumoniei, opțiunile terapeutice sunt limitate și sunt asociate cu morbiditate și mortalitate ridicate.

9. DIAGNOSTIC DE LABORATOR

Este important să se izoleze agentul cauzal și să se identifice agenții patogeni predominanți din fiecare zonă, precum și susceptibilitatea acestora . De asemenea, este crucial să se știe când se modifică susceptibilitatea sau când se modifică agentul patogen predominant. Prin urmare, este esențial să se obțină culturi înainte de inițierea tratamentului antimicrobian. Acestea includ hemoculturi, culturi de spută (la pacienții care le pot tolera) și aspirație de secreții bronșice (când pacientul este intubat cu un tub dublu și o trapă) pentru a asigura cea mai fiabilă izolare. Alternativ, se poate utiliza bronhoscopia sau puncția. În cazurile de revărsat, trebuie efectuate analize citochimice, colorare pentru tuberculoză și colorare Gram. Când se suspectează o infecție fungică, trebuie anunțat laboratorul de microbiologie pentru culturi și colorare aerobă și fungică. Trebuie efectuată o biopsie pulmonară atunci când se suspectează o infecție cu Pneumocystis jiroveci . Radiografiile sunt foarte utile, deoarece mulți pacienți nu au toate datele clinice ale pneumoniei, dar acestea nu ar trebui solicitate în mod curent pentru toți pacienții cu febră și neutropenie, deoarece acestea sunt cauza a 5% din cazuri (Fig. 53-1, *A* și *B).*

10. DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

Diagnosticul diferențial trebuie făcut cu manifestări precoce care nu sunt de natură infecțioasă, cum ar fi edemul pulmonar, embolia pulmonară, atelectazia, bronhoaspirația, hemoragia pulmonară și manifestări tardive, cum ar fi radioterapia, tumorile sau chimioterapia în sine.

11. COMPLICAȚII

Principalele complicații sunt revărsatul pleural și sângerarea .

12. PROGNOZĂ

Toate infecțiile la pacienții cu cancer și neutropenie sunt grave, deoarece marea majoritate a pacienților cu aceste caracteristici mor din cauza infecțiilor și nu din cauza bolii de bază, așadar prognosticul lor va depinde de evoluția lor.

13. TRATAMENT

În gestionarea pacienților cu pneumonie, cancer și neutropenie , este important să se ia în considerare atât bacteriile gram-pozitive, cât și cele gram-negative. Cefalotina plus amikacină este o opțiune bună în spital; cu toate acestea, trebuie luat în considerare și faptul că *Pseudomonas* ar trebui tratată cu un antibiotic anti-Pseudomonas. Ceftazidima este menționată în literatura de specialitate, dar deoarece este un inductor ESBL, se recomandă cefepima. Rețineți că trebuie administrată întotdeauna împreună cu un aminoglicozid, cum ar fi amikacina, deoarece aceasta a demonstrat efecte post-antibiotice. Utilizarea empirică a antifungicelor cu amfotericină B este recomandată după șapte zile de febră, în ciuda tratamentului cu antibiotice cu spectru larg . De îndată ce microorganismul cauzal este izolat, este important să se efectueze teste de sensibilitate.

14. PREVENȚIE

Recomandările de vaccinare împotriva microorganismelor la pacienții cu cancer, care pot fi prevenite prin aceste mijloace, sunt:

Haemophilus influenzae. Dacă pacientul nu a urmat schema standard de vaccinare, regimul convențional trebuie administrat imediat ce se stabilește diagnosticul. Printre observațiile menționate se numără un răspuns inadecvat legat de intensitatea și durata chimioterapiei. Pacienții nevaccinați cu vârsta peste cinci ani trebuie să primească două doze la interval de una până la două luni. Unii autori recomandă o doză suplimentară la trei luni după chimioterapie.

Pneumococcus pneumoniae. Vaccinați imediat ce se stabilește diagnosticul dacă pacientul nu a primit vaccinul înainte de începerea chimioterapiei sau a splenectomiei. Este preferabilă o schemă combinată de vaccin conjugat 7-valent și vaccin 23-valent cu o doză de rapel la fiecare trei până la cinci ani; rețineți că răspunsul la administrarea terapiei este slab în leucemie, limfoame și carcinoame de cap și gât.

Gripă. Vaccinare anuală; observații: imunogenitate slabă. Vaccinați contactele din gospodărie. Boală severă la pacienții cu leucemie aflați în terapie de inducție. Numărul de neutrofile trebuie să fie mai mare de 1.000/ $^{mm^3}$.

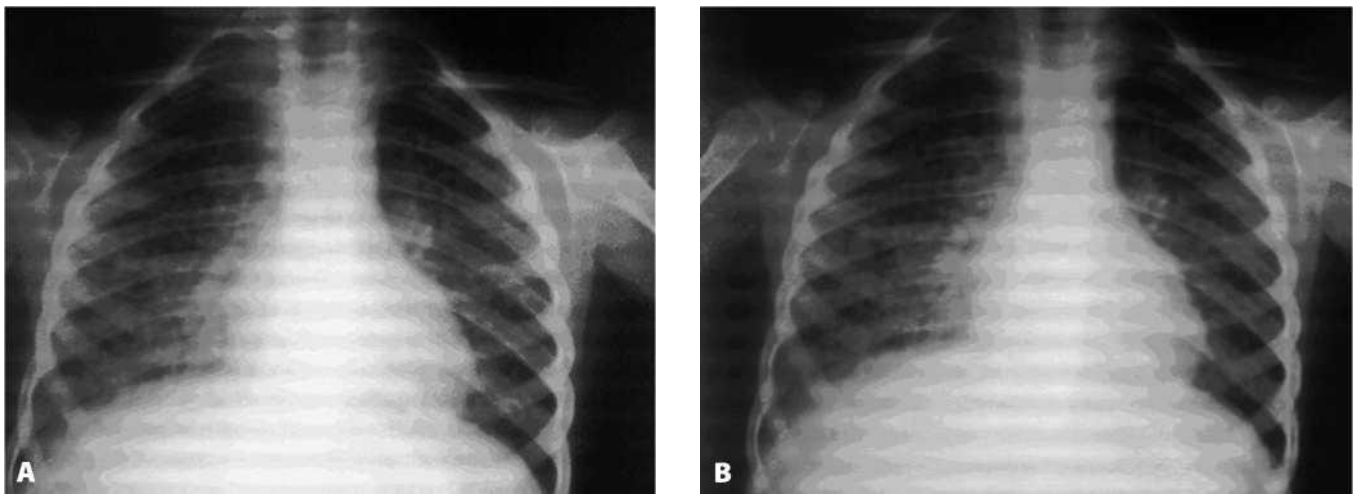


Fig. 53-1. A y B. Neumonía en un paciente con leucemia linfoblástica aguda.

Varicelă. La pacienții seronegativi cu leucemie limfocitară acută în remisie. Se omite la pacienții care primesc chimioterapie înainte și după administrarea vaccinului.

15. CONCLUZII

Tratamentul agresiv și precoce la pacienții cu cancer și neutropenie asociată cu pneumonie este esențial pentru prognosticul acestora, dar rămâne importantă cunoașterea epidemiologiei fiecărui spital.

LITERATURĂ

Bachur R, Perry H, Harper M. Pneumonii oculte: radiografii toracice empirice la copii febrili cu leucocitoză. *Ann Emerg Med,* 1999;33(2): 166-173.

Chaoui D, Legrand O, Roche N, *și alții.* Incidența și valoarea prognostică a evenimentelor respiratorii în leucemia acută. *Leukemia,* 2004;18(4):670-675.

Doolin EJ, Luck SR, Sherman J, *și alții.* Biopsia pulmonară de urgență: Prieten sau dușman al copilului imunosupresat? *J Pediatr Surg,* 1986;21(6):485-487.

Efrati O, Gonik U, Bieloria B *și alții.* Bronhoscopie cu fibră optică și lavaj bronhoveolar pentru evaluarea bolilor pulmonare la copiii cu imunodeficiență primară și cancer. *Pediatric Blood Cancer,* 2007;48(3):324-329.

Gangat N, Khan MA, Mujib M. Infiltrate pulmonare în timpul neutropeniei febrile induse de chimioterapie: incidență, modele și rezultate. *J Pak Med Assoc,* 2004;54(5):285-288.

Kumar K, Bakhshi S *și alții.* Aspirația pulmonară transtoracică în etiologia pneumoniei . *Indian J Pediatr,* 2004;71(2):129-132.

Renault E, Buteau C, *și alții.* Este necesară radiografia toracică de rutină pentru evaluarea inițială a febrei la copiii neutropenici cu cancer? *Pediatr Blood Cancer,* 2004;43(3):224-228.

Sharif K, Alton H, Clarke J *și alții.* Tumori toracice pediatrice care se prezintă sub formă de empiem. *JPediatr Surg Int,* 2006;22(12):1009-1014.

CAPÍTULO 54

Neumonii în pacientii cu cardiopatii

Dra. Ma. Magdalena Martínez Rivera

Conținut

- 1. Introducere
- 2. Etiologie
  - 2.1 Nou-născuți
  - 2.2 Sugari de la o lună până la copii sub cinci ani
  - 2.3 Copii peste cinci ani
  - 2.4 imunocompromis
  - 2.5 Pneumonia cauzată de agenți anaerobi
  - 2.6 Pneumonia nosocomială
- 3. Fiziopatologie
- 4. Tablou clinic
- 5. Diagnostic
  - 5.1 Indicații pentru spitalizare
- Literatură

1. INTRODUCERE

Infecțiile tractului respirator inferior reprezintă o cauză majoră de morbiditate și mortalitate, de internare în unități de terapie intensivă și sunt o apariție frecventă la pacienții spitalizați din alte motive. Pneumonia este o leziune inflamatorie infecțioasă a parenchimului pulmonar, cu extindere și implicare variabilă a spațiilor alveolare, a căilor respiratorii centrale (bronhiole terminale și respiratorii) și a interstițiului înconjurător. Astfel, poate afecta în principal alveolele (pneumonie alveolară), interstițiul (pneumonie interstițială) sau ambele. Mai mulți factori pot predispune la infecția pulmonară, inclusiv defecte anatomice congenitale, sechestrare pulmonară, corpi străini în căile respiratorii, incoordonare faringiană și aspirație pulmonară, imunosupresie și altele. În funcție de vârsta și caracteristicile pacientului, la examenul fizic se vor găsi diferite etiologii și semne, care sunt cruciale pentru diagnostic și tratament precoce. Mai exact, la pacienții cu cardiopatie congenitală există o recurență a infecției respiratorii numită *pneumonie recurentă,* definită ca cel puțin două episoade observate într-un interval de un an sau trei sau mai multe episoade pe parcursul vieții copilului, cu condiția să existe o normalizare radiologică între episoade pentru a o distinge de pneumonia persistentă sau nerezolvată.

2. ETIOLOGIE

Cauzele pot fi virale, bacteriene sau ambele; cu toate acestea , acestea din urmă sunt mult mai frecvente la pacienții cu cardiopatii congenitale.

2.1 Nou-născuți

Pneumoniile sunt cauzate de coci gram-pozitivi, în special - Streptococcus *pneumoniae* grupa B și uneori *Staphylococcus - aureus,* și bacili enterici gram-negativi.

2.2 Sugari de la o lună până la copii sub cinci ani

Virusul sincițial respirator provoacă majoritatea episoadelor respiratorii la sugari. Principalul agent patogen bacterian la această vârstă este *Streptococcus pneumoniae* . *Staphylococcus aureus* provoacă compromitere respiratorie progresivă, empiem și pneumatocel rapid progresiv. Alți agenți mai puțin frecvenți la această vârstă, cum ar fi *Chlamydia trachomatis* și *Mycoplasma pneumoniae la preșcolari, ar trebui luați în considerare. La sugarii sub trei luni,* ar trebui luați în considerare și alți agenți mai puțin frecvenți, cum ar fi citomegalovirusul, *Ureaplasma ureolyticum, Chlamydia* și *Pneumocystis jirovecii* .

Streptococcus pneumoniae și *Mycoplasma pneumoniae* sunt cele

l Cuadro 54-1. Etiología viral más frecuente según la edad del paciente

Virus	Lactantes	Preescolares	Escolares
	+ + +		
	+		
	+ +		

2.3 Niños mayores de cinco años

mai frecvente cauze ale pneumoniei la școlari, adolescenți și adulți tineri.

2.4 imunocompromis

Cele mai frecvente microorganisme implicate în etiologia - pneumoniei la acești pacienți sunt: bacteriile gram-negative, *Pneumocystis carinii,* citomegalovirusul, fungii și, din ce în ce mai mult, bacilul Koch.

2.5 Pneumonia cauzată de agenți anaerobi

Se suspectează la pacienții cu factori predispozanți pentru - aspirația pulmonară, cu risc semnificativ de abces pulmonar.

2.6 Pneumonia nosocomială

Acest lucru este luat în considerare la pacienții spitalizați pentru perioade mai mari de o săptămână, cu tratament antibiotic, catetere, sondă endotraheală, traheostomie etc. Germenii de luat în considerare sunt: bacterii gram-pozitive precum *Staphylococcus aureus,* bacterii gram-negative precum *Pseudomonas aeruginosa,* fungi etc. Tabelele 54-1 și 54-2 prezintă pe scurt cea mai frecventă distribuție a diferiților agenți etiologici în pneumonie.

3. FIZIOPATOLOGIE

În condiții normale, plămânii sunt protejați de infecțiile bacteriene prin diverse mecanisme, inclusiv filtrarea particulelor în pasajele nazale, prevenirea aspirării prin reflexele glotice, expulzarea materialului aspirat prin reflexul de tuse, expulzarea microorganismelor de către celulele ciliate și secretorii, ingerarea bacteriilor de către macrofagele alveolare, neutralizarea bacteriilor de către substanțele imune și transportul particulelor din plămâni prin drenaj limfatic. Infecția pulmonară apare atunci când unul sau mai multe dintre aceste mecanisme sunt afectate, permițând microorganismelor să ajungă la tractul respirator inferior prin aspirație sau răspândire hematogenă. Cu toate acestea, pacienții cu cardiopatii congenitale au mecanisme suplimentare, care le cresc riscul de a dezvolta infecții ale tractului respirator inferior, cum ar fi:

a . ***Hiperperfuzie pulmonară.*** Aceasta apare în bolile cardiace cu șunt stânga-dreapta (canal arterial permeabil, defecte septale atriale și ventriculare, atriu sau ventricul unic și ferestre aortopulmonare). Comunicarea trebuie să fie mare sau localizată în ventricul sau vase mari pentru ca presiunea ridicată din partea stângă a inimii să fie transmisă circulației pulmonare, rezultând repercusiuni cardiopulmonare mai mari. Această creștere a fluxului sanguin pulmonar poate comprima bronhiile deoarece acestea se află în imediata apropiere a structurilor vasculare (artera pulmonară stângă înconjoară bronhia principală stângă, iar atriul stâng se află sub bifurcația ambelor bronhii principale). Prin urmare, bronhia stângă,

Cuadro 54-2. Etiología bacteriana más frecuente según la edad del paciente

Bacterias	Lactantes	Preescolares	Escolares
Neumococo	+ + +	+ + +	+ + +
Haemophillus influenzae	+ +	+ +	+/-
Staphylococcus aureus	+	+	+
Mycoplasma pneumoniae	-	+	+ +
Nosocomiales *(Pseudomonas, Staphylococcus aureus)*	+	+	+

bronhia lobară superioară stângă și bronhia lobară medie sunt cele mai frecvente locuri de obstrucție. Această obstrucție a căilor respiratorii produce în cele din urmă zone de hiperinflație sau atelectazie cu staza sanguină consecventă care predispune la o expunere mai mare a bacteriilor la parenchimul pulmonar și, în consecință, la infecții recurente.

b. ***Hipoxemia.*** Aceasta apare la pacienții cu boli de inimă cu șunt dreapta-stânga și obstrucție a fluxului sanguin pulmonar (așa cum se întâmplă în tetralogia Fallot sau stenoza pulmonară severă cu defect septal atrial). Hipoxemia arterială rezultată stimulează chemoreceptorii periferici pentru a crește ventilația la minut și, prin urmare, acești pacienți își cresc nivelurile de hematocrit și hemoglobină pentru a îmbunătăți transportul oxigenului către țesuturi, crescând vâscozitatea sângelui, ceea ce duce din nou la stază pulmonară și predispune la infecții respiratorii recurente.

Un alt aspect de luat în considerare la pacienții cu cardiopatii congenitale este absența splinei, sau aspleniei, care se observă în izomerii drepți (prezența a două atrii drepte). Deși morfologia splinei are o valoare limitată ca indicator al morfologiei cardiace, este important să se recunoască absența acesteia din cauza susceptibilității crescute la infecții la acești pacienți. Splina este primul filtru pentru bacterii din patul vascular. Funcția splenică eficientă este crucială pentru a preveni replicarea bacteriană. Pacienții cu asplenie prezintă corpi Howell-Jolly în sângele periferic. Acești corpi sunt fragmente nucleare care persistă în citoplasma globulelor roșii și reflectă funcția de filtrare afectată. Sunt caracteristice aspleniei, dar pot fi găsite și la nou-născuții normali. Pacienții cu asplenie/hiposplenie nu au anticorpii opsonizanți produși în mod normal de splină, care contribuie la o fagocitoză eficientă. Această insuficiență funcțională are ca rezultat o colonizare bacteriană rapidă a gazdei, ducând la sepsis fulminant. Pneumonia și meningita sunt frecvente la acești pacienți, dar în 50% din cazuri există sepsis generalizat fără afectare pulmonară sau meningeală.

4. PREZENTARE CLINICĂ

Manifestările clinice sunt diverse și variază în funcție de vârsta pacientului, de extinderea bolii și de agentul cauzator. Cele mai frecvente manifestări clinice includ tuse, febră, mormăit, dilatare nazală, tahipnee, dispnee, utilizarea mușchilor accesorii și apnee la sugarii sub două luni. Simptomele nespecifice sunt variate și includ iritabilitate, vărsături, distensie și durere abdominală, diaree etc. Examenul fizic ar trebui să evidențieze retracții toracice, matitate la percuție, respirație paradoxală, scăderea zgomotelor respiratorii și crepitături. În ciuda tuturor argumentelor tehnologice disponibile, este important de subliniat faptul că frecvența respiratorie este cel mai important predictor al afectării pulmonare. Există unele elemente în anamneză și examenul fizic care sugerează etiologia afecțiunii, de exemplu : respirație șuierătoare (virus și *Mycoplasma pneumoniae),* abcese cutanate și antecedente de varicelă *(Staphylococcus aureus),* peteșii pe palat *(* Streptococcus de grup A), otită medie *(Streptococcus pneumoniae* și *H. influenzae),* antecedente de fibroză chistică *(Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa),* conjunctivită *(Chlamydia trachomatis* și adenovirus), leziuni purpurice perianale *(Pseudomonas aeruginosa* spp), tulburări de înghițire la copiii cu antecedente de convulsii sau tulburări de conștiență (anaerobi).

5. DIAGNOSTIC

Diagnosticul pneumoniei este în primul rând clinic, cu confirmare radiologică. În acest sens, principalul examen de laborator este radiografia toracică în două poziții (anteroposterior și lateral), care permite confirmarea localizării pneumoniei suspectate, identificată prin examen fizic, cuantificarea extinderii acesteia și identificarea complicațiilor (revărsat pleural, atelectazie, cavitație pulmonară etc.). Alte teste sunt doar de susținere și ajută secundar la ghidarea diagnosticului către posibile etiologii (virale sau bacteriene). Acestea includ teste pentru virusuri respiratorii *(TestPack* pentru virus sincițial respirator, adenovirus IF), titruri serologice *(Mycoplasma pneumoniae),* hemoleucogramă completă și rata de sedimentare a eritrocitelor (nespecifică).

5.1 Indicații pentru spitalizare

- pacient sub trei luni
- cianoză
- detresă respiratorie severă, stare toxică
- revărsat pleural
- apnee
- eșecul tratamentului ambulatoriu
- suspiciunea unei compromisuri hemodinamice
- etiologie stafilococică suspectată sau *H. influenzae*
- probleme în furnizarea de îngrijire la domiciliu adecvată

LITERATURĂ

Bancalari E, Jesse M, Gelland H *și alții.* Mecanica pulmonară în cardiopatiile congenitale cu flux sanguin crescut și scăzut. *Pediatrics,* 1977;90:192-95.

Cabanes LR, Weber SN, Matran R, *și alții* . Hiperreactivitate bronșică la metacolină la pacienții cu funcție ventriculară stângă afectată. *N Engl J Med,* 1989;320:1317-22.

Drummond P, Clark J, Wheelar J, Galloway A, Freeman R, Cant A. Pneumonie dobândită în comunitate - un studiu prospectiv în Regatul Unit. *Arch Dis Child,* 2000;83:408-12.

Feder H, Pearson H. Evaluarea funcției splenice în asplenia familială. *N Engl J Med* 1999;341:210-2.

Fișier TM. Epidemiologia infecțiilor tractului respirator. *Semin Respir Infect ,* 2000;15:184-94.

Gutiérrez C, Rodríguez A, Palenzuela S. Patología de la asplenia e hipoesplenia en autopsias pediátricas. *Arch Pediatr Urug,* vol 75, núm 1, Montevideo, mar 2004.

Harned H. Cardiopatie pulmonară pediatrică. Ediția I. Little, Brown și Co., 1990.

Heffelfinger JD, Davis TE, Gebrian B, Bordeau R, Schwartz B, Dowell SF. Evaluarea copiilor cu pneumonie recurentă diagnosticată conform criteriilor Organizației Mondiale a Sănătății. *Pediatr Infect Dis J,* 2002;21:108-12.

Lerou PH. Infecții ale tractului respirator inferior la copii. *Curr Opin Pediatr,* 2001;13:200.

Lister G, Bruce P. Interacțiuni cardiopulmonare la sugarul cu boli cardiace congenitale. *Clin Chest Med* , 1983;4:219-32.

Matsuoka S, Tatara K, *și alții.* Dezvoltarea astmului atopic la sugarii cu congestie pulmonară cauzată de cardiopatii congenitale. *J Pediat,* 1994;124:597-9.

McCracken GH. Diagnosticul și tratamentul pneumoniei la copii. *Pediatr Infect Dis J,* 2000;19:924-8.

McCracken GH. Diagnosticul și tratamentul pneumoniei la copii. *Pediatr Infect Dis J,* 2000;19:924-8.

McIntosh K. Pneumonie dobândită în comunitate la copii. *N Engl J Med,*

2002;346:429.

Sánchez I, Prado F, Kogan R, Pérez A, Cruz C, Martinez F, Lezana V. „Cu - National Pediatric Sense in Community Acquired Pneumonias". *Rev Chil Hell Breathe,* 1990;15;107-36.

Sheanes BJ. Pneumonie recurentă la copii. *Pediatr Ann,* 2002;31:109-14.

Vaughan D, Katkin JP. Pneumonii cronice și recurente la copii. *Semin Respir Infect* , 2002;17:72-84.

Waldman JD, Rosenthal A, Smith A, Shurin S, Nadas A. Sepsis și asplenie congenitală. *J Pediatr* , 1977;90:555-9.

CAPÍTULO 55

Fibroza chistică și infecția respiratorie

Dr. Marco Antonio Macías Sánchez / Dr. María del Carmen Chávez Yépez

Conținut

- 1. Istoric
- 2. Definiție
- 3. Sinonimie
- 4. Epidemiologie
- 5. Etiologie
- 6. Patogeneză
- 7. Fiziopatologie
- 8. Diagnostic
  - 8.1 Testul de transpirație. Metoda Gibson și Cooke
  - 8.2 Radiologic
  - 8.3 Clinic
  - 8.3.1 Nou-născuți și sugari sub
  - 8.3.2 Sugari
  - 8.3.3 Preșcolari
  - 8.3.4 Școlari
  - 8.3.5 Adolescenți și adulți
- 9. Boală pulmonar
- 10. Evaluare și urmărirea pacientului cu fibroză chistică
- 11. Demonstrații al tractului gastrointestinal
- 12. Modificări genitourinar
- 13. Glandele glandele sudoripare
- 14. Patologie
- 15. Diagnostic diferenţial
- 16. Complicații
- 17. Prognoza meteo
- 18. Tratament
- 19. Profilaxie
- 20. Tratament eradicare
  - 20.1 *Stafilococul auriu*
  - 20.2 *Haemophilus în gripă*
  - 20.3 *Pseudomonas aeruginosa*
- 21. Tratament a exacerbărilor
  - 21.1 *Stafilococul auriu*
  - 21.2 *Pseudomonas aeruginosa*
- 22. Tratament suprimare
  - 22.1 Dornaza alfa umană recombinantă (rhDNsa)
  - 22.2 Suplimente de vitamine liposolubile
  - 22.3 Chirurgie localizată
  - 22.4 Cote terapia genică
- 23. Consiliere genetică
- 24. Prevenirea și vaccinurile
- 25. Caz clinic
- 26. Concluzii
- Literatură

1. ISTORIE

Cazuri de fibroză chistică au fost documentate încă din 1595, când cei afectați erau considerați vrăjiți și condamnați la moarte din cauza frunților lor sărate, a slăbiciunii extreme și, la autopsie, a unui pancreas atrofiat și alb. În 1935, Guido Fanconi a descris doi pacienți cu sindrom celiac, insuficiență pancreatică și bronșiectazie, intitulându-și lucrarea „Fibromatoza congenitală familială a pancreasului cu bronșiectazie". Prima descriere clinică este atribuită lui Dorothy Anderson, medic patolog la Spitalul de Copii din New York, care în 1938 a publicat o analiză detaliată a semnelor acestei boli, inclusiv asocierea sa cu ileusul meconial. Ea a atribuit boala unui deficit de vitamina A și a fost prima care a folosit termenul „fibroză chistică a pancreasului".

În 1945, Farber a fost primul care a afirmat că această boală era generalizată și afecta glandele secretoare de mucus și a sugerat denumirea de „mucoviscidoză". Într-o revistă austriacă, O'Shea a speculat că boala lui Chopin era fibroză chistică și nu tuberculoză pulmonară, având în vedere că acesta suferea de această boală de 24 de ani, cântărind mai puțin de 45 kg, cu pierdere în greutate în timpul fiecărei infecții respiratorii și o tuse cronică, productivă și persistentă încă dinainte de vârsta de 15 ani. De asemenea, era steril, în ciuda numeroaselor sale relații romantice. Autopsia sa a relevat cardiomegalie și modificări pulmonare, care nu constau în cavitățile tuberculoase tipice. Toate aceste descoperiri i-au sugerat autorului că fibroza chistică ar fi putut fi cauza bolii și a morții sale, precum și a surorii sale, Emily, care a murit la vârsta de 14 ani. În 1953, un val de căldură din New York City a cauzat deshidratare cu alcaloză hipocloremică și prostrație a multor pacienți cu fibroză chistică (FC). Di'Sant Agnese, investigând cauzele fiziologice ale acestor pierderi excesive, a concluzionat că acestea se datorau eliminării anormale a clorurii prin transpirație; la acea vreme, speranța de viață era în medie de patru ani. În 1959, Gibson și Cooke au dezvoltat testul de iontoforeză cu pilocarpină, care rămâne de neegalat pentru determinarea concentrației de electroliți în transpirație. Între 1950 și 1960, Schwachman a stabilit un sistem de scorare a severității clinice care este încă în uz. În 1983, Quinton a descoperit că defectul specific în fibroza chistică era afectarea reabsorbției clorurii la nivelul celulelor epiteliale glandulare, marcând un punct de cotitură în cercetarea acestei boli. În 1989, gena CFTR responsabilă de fibroza chistică a fost localizată pe brațul lung al cromozomului 7 și a fost clonată patru ani mai târziu în regiunea q31.2 de către Francis Collins, Lap Chee Tsul și Jack Riordan, de la Spitalul de Copii din Toronto, ceea ce a condus la progrese științifice care au dus la o speranță medie de viață de 25 de ani și la diagnosticare încă de la primii ani de viață.

După anul 2000, au fost inițiate primele studii de terapie genică la oameni, odată cu dezvoltarea de noi medicamente care opresc progresia bolilor pulmonare și altele care corectează defectul genetic subiacent. Programul de transplant pulmonar s-a extins în peste 12 țări, iar speranța medie de viață a pacienților a depășit 35 de ani.

2. DEFINIŢIE

Este o boală ereditară, multisistemică și autosomal recesivă, cauzată de mutații într-o genă situată pe brațul lung al cromozomului 7, care codifică o proteină cunoscută sub numele de regulator al conductanței transmembranare a fibrozei chistice (CFTR). Disfuncția acestei proteine duce la afectarea transportului ionilor prin membrana apicală a celulelor epiteliale în diverse organe și țesuturi, afectând copiii, adolescenții și adulții tineri. Este o boală complexă și extrem de pleomorfă, în care fenotipul clasic - boală pulmonară obstructivă progresivă, insuficiență pancreatică exocrină și niveluri crescute de clorură și sodiu în sudoare - este prezent la 90% dintre pacienți. Cu toate acestea, pot apărea manifestări rare sau atipice care adesea trec neobservate; în orice caz, boala pulmonară este principala cauză de morbiditate și mortalitate la peste 95% dintre pacienții care supraviețuiesc perioadei neonatale.

3. SINONIMIE

(FC), sau mucoviscidoza (din latinescul *muccus,* „mucus" și *viscosus,* „lipicios"), este numită și boala sărutului sărat, deoarece transpirația de pe piele este bogată în săruri. Este cunoscută și sub denumirea de fibroză pancreatică, mucoză și boală fibrochistică a pancreasului.

4. EPIDEMIOLOGIE

Fibroza chistică este cea mai frecventă boală pulmonară cronică la copiii și adulții tineri albi. Incidența sa este estimată la 1 din 2.500 până la 4.000 de nașteri, în funcție de componența etnică a fiecărei populații. Purtătorii unei mutații ai fibrozei chistice sunt: 1 din 25 de europeni, 1 din 46 de hispanici americani, 1 din 65 de africani și 1 din 90 de asiatici. În Statele Unite, afectează 1 din 1.800 de albi și 1 din 17.000 de negri. Incidența mai mare în - populațiile de negri și hispanici americani se datorează amestecului european. În Mexic, până în 1980, era considerată o boală inexistentă. În 1980, López Corella a raportat 32 de cazuri de fibroză chistică în 3.260 de autopsii consecutive efectuate la copii mexicani, pentru o incidență de 1%. [25] Conform Infogen, incidența este de 1 la 4.000 de nașteri, durata medie de viață este de 29 de ani, iar 1 din 40 de mexicani este purtător al genei. Asociația Mexicană pentru Fibroză Chistică, cu sediul în Mexico City, raportează că aproape 400 de copii se nasc cu această afecțiune în fiecare an în țară, estimând că există 6.000 de pacienți fără acces la tratament specializat.

5. ETIOLOGIE

Este o boală autosomal recesivă cauzată de mutații în gena CFTR. Datorită modelului său de moștenire autosomal recesivă, persoanele afectate au două copii ale genei defective, fie cu mutații identice, fie cu mutații diferite. Persoanele heterozigote poartă o alelă CFTR normală și o alelă CFTR mutată pe brațul lung al cromozomului 7; prin urmare, vor fi purtători asimptomatici. Probabilitatea ca un cuplu purtător să moștenească două alele mutate este de 25% în fiecare sarcină, iar aceste persoane vor dezvolta fenotipul bolii. Clonarea și secvențierea genei CF în 1989 a permis identificarea, pe brațul lung al cromozomului 7, regiunea 3, banda 1, a unei gene de ADN genomic de 250 kb formată din 27 de exoni. Aceasta codifică o proteină cunoscută sub numele de proteina regulatoare a conductanței transmembranare a fibrozei chistice. A fost demonstrată absența unui triplet de baze care codifică fenilalanina la poziția 508 a proteinei CFTR. Această mutație este cunoscută sub numele de delta F508 (5F508) și este observată la 70% din populația caucaziană. Cu toate acestea, au fost raportate peste 1.500 de mutații, asociate cu diferite forme de expresie fenotipică. Au fost identificate aproximativ 30 de mutații cu o frecvență mai

mare de 0,1%. Frecvența mutației delta F508 în Mexic variază de la 34,4%, raportată de Flores-Martínez și colab., la 40,72%, raportată de Orozco și colab., care au raportat, de asemenea, mutația G542X ca a doua cea mai frecventă (6,18%), urmată de delta 1507 și S549N cu 2,57% fiecare și, în final, N1303K, prezentă în 2,06% din cele 194 de alele studiate. Cinci mutații *de novo au fost găsite* în populația mexicană.

6. PATOGENIE

CFTR este o glicoproteină (peptidă) cu 1.480 de aminoacizi - (170.000 daltoni) care funcționează ca un canal de clorură (Cl) dependent de AMP ciclic în membrana apicală a celulelor epiteliale și aparține familiei de proteine de transport membranar. Principala anomalie în fibroza chistică (FC) este o alterare a transportului de electroliți, în special al ionilor de clorură prin membrana apicală, din cauza disfuncției CFTR. CFTR afectat nu permite clorurii să iasă din celule, rezultând un aflux excesiv de sodiu (Na^+) care atrage secundar apa și îngroașă secrețiile, provocând obstrucția canalelor pancreasului, glandelor salivare, epididimului, intestinelor, bronhiilor și bronhiolelor. Acest lucru duce la afectarea transportului mucociliar și la dificultăți în eliminarea bacteriilor, ceea ce duce la infecții și la o predispoziție la leziuni pulmonare. Indiferent de mutația specifică a genei CFTR, fiecare pacient prezintă următoarele anomalii în grade diferite: *a)* concentrații crescute de clorură și sodiu în transpirație; *b)* vâscozitate crescută a secrețiilor; *c)* susceptibilitate crescută la colonizarea endobronșică cronică de către grupuri specifice de bacterii *(Staphylococcus aureus, Haemophilus influenzae, Pseudomonas aeruginosa)*. Modificările conținutului de Cl și Na^+ din lichidul periciliar datorate unei mutații CFTR au ca rezultat următoarele la nivelul căilor respiratorii: *a*) inactivarea peptidelor antimicrobiene sensibile la sare (beta-defensinele HBD-1, HBD-2); *b*) glicozilare deficitară a mucinei, care ar putea predispune la colonizarea pulmonară de către *Pseudomonas aeruginosa* . *c*) Alterarea compoziției fosfolipidelor, care împiedică eliminarea secrețiilor (lipidele membranei plasmatice a leucocitelor polimorfonucleare care ajung în căile respiratorii afectează conținutul lipidic al mucusului). *d*) Creșterea osmolarității lichidului periciliar. *e*) Hiperpolarizarea interiorului celulei, care provoacă inhibarea mișcării ciliare. Diferitele mutații au fost grupate în cinci clase diferite:

Clasa I: deficit în producerea proteinei CFTR. Aceste modificări reprezintă 5% din mutații. Mutațiile G542X, R553X și W1282X sunt exemple ale acestui grup și provoacă un fenotip sever.

Clasa II: un defect de procesare, care duce la producerea de proteine anormale care nu pot fi procesate în reticulul endoplasmatic, unde sunt prinse și degradate prematur . Cele mai caracteristice exemple sunt delta F508 și N1303K, care sunt, de asemenea, fenotipuri severe.

Clasa III: defect în reglarea cu blocarea AMP ciclic . Un exemplu este mutația G551D, care este asociată cu insuficiență pancreatică și un fenotip sever.

Clasa IV: tulburare de conducere; proteina CFTR ajunge la membrana celulară și canalul de clorură poate fi activat, dar există o conductanță scăzută pentru acest ion. Exemplele includ R347P, R117H, A455E și R334W, care provoacă un fenotip ușor cu suficiență pancreatică.

Clasa V: sinteză redusă. Se exprimă ca un fenotip ușor și suficiență pancreatică: 3849+10kbC-T.

Inflamația căilor respiratorii rezultă din recrutarea excesivă a neutrofilelor, care eliberează cantități mari de elastază și ADN din propria lor distrugere. Elastaza interferează cu opsonizarea și eliminarea *Pseudomonas* prin digestia opsoninei C3bi de pe suprafața bacteriană și a receptorului pentru fragmentul de complement C3b de pe suprafața neutrofilelor. De asemenea, scindează porțiunea Fc a anticorpilor anti-Pseudomonas, făcându-i ineficienți și promovând persistența lor în căile respiratorii. Activitatea antimicrobiană a unor proteine (lizozim, lactoferină) este redusă atunci când concentrația de clorură de sodiu este mare, deoarece inhibă legarea lor de bacterii și promovează infecția.

Apariția macrofagelor și neutrofilelor pentru combaterea bacteriilor este considerată a fi începutul procesului inflamator observat în căile respiratorii ale pacienților cu fibroză chistică (FC). Dintre pacienții cu FC, 85% prezintă insuficiență pancreatică (IP). Studiile de corelație genotip-fenotip indică faptul că fenotipul IP este asociat cu prezența a două mutații severe, în timp ce pacienții cu suficiență pancreatică au cel puțin o mutație ușoară. În general, mutațiile ușoare (R117H, L206W) determină debutul tardiv al simptomelor, când copilul are deja câțiva ani sau chiar în adolescență.

7. FIZIOPATOLOGIE

Proteina CFTR nu poate transporta clorura, iar deoarece apa urmează ionii de clorură prin osmoză, absența clorurii din cauza acestei deficiențe de transport duce la epuizarea apei și la producerea de mucus vâscos. Mucusul care căptușește căile respiratorii este gros și lipicios, așa că, deși este capabil să capteze particule și bacterii, cilii nu îl pot mișca. Astfel, în loc să-și îndeplinească funcția de curățare, mucusul în sine blochează căile respiratorii (bronhiile mici), formând dopuri de mucus care împiedică schimbul de gaze (acidoză, hipercapnie și hipoxemie progresivă) și, de asemenea, afectează eliminarea germenilor și particulelor. Dacă acest mucus nu este îndepărtat, formează dopuri care facilitează infecțiile recurente sau cronice, ceea ce face mai dificilă eliminarea mucusului și a germenilor din plămâni. Acest lucru creează un cerc vicios de inflamație, infecție și obstrucție, care este greu de rupt și duce la leziuni pulmonare permanente. Cele două bacterii cele mai comune sunt *Staphylococcus aureus* , urmat de *Pseudomonas aeruginosa* și, într-o măsură mai mică, *Aspergillus fumigatus* și *Candida - albicans.* Malabsorbția duce la malnutriție și la încetinirea creșterii și dezvoltării, ambele din cauza biodisponibilității calorice scăzute.

Persoanele cu fibroză chistică au dificultăți deosebite în absorbția vitaminelor A, D, E și K. Scaunele mari pot obstrucționa intestinele. Pe lângă afectarea pancreasului, acestea prezintă adesea arsuri cronice la stomac și uscăciune a gurii. Cel puțin 97% dintre bărbații afectați sunt sterili. Aceștia produc spermă normală, dar există obstrucție a canalului deferent.

8. DIAGNOSTIC

Fibroza chistică (FC) este o boală multisistemică ce se poate manifesta în primii ani de viață. Criteriile sale clasice sunt: *a*) niveluri crescute de clorură în transpirație, *b*) boală pulmonară obstructivă cronică (BPOC), *c*) insuficiență pancreatică exocrină

și *d*) antecedente familiale pozitive. Diagnosticul se bazează pe criterii clinice (fenotip) sau antecedente familiale și este confirmat prin alterarea genei CFTR utilizând una dintre următoarele metode: *a*) două teste de transpirație efectuate în zile alternative, prin iontoforeză cu pilocarpină utilizând metoda Gibson și Cooke, demonstrând niveluri crescute de Cl sau Na^+; *b*) identificarea mutației CFTR în ambele alele; *c*) creșterea diferenței de potențial transepitelial a membranei nazale. În plus, diagnosticul neonatal utilizând screening metabolic extins permite un diagnostic precoce, înainte de apariția simptomelor. Beneficiile screeningului neonatal pentru fibroza chistică (FC) includ: *a*) intervenție nutrițională precoce cu un prognostic mai bun, *b*) oportunitatea unui diagnostic precoce pentru a identifica și inița tratamentul problemelor respiratorii, *c*) consiliere genetică și sprijin emoțional pentru familie și *d*) posibilitatea prevenirii complicațiilor grave ale bolii. Tehnicile de screening neonatal utilizate utilizează o combinație inițială de tripsină imunoreactivă (IRT), urmată de analiza ADN-ului pentru a identifica cele mai frecvente mutații CFTR.

Rata fals-pozitivă este mai mică de 5%, iar specificitatea sa este ridicată. Confirmarea diagnosticului este necesară prin analiza transpirației. Aproximativ 2% dintre pacienții cu fibroză chistică au o formă ușoară, cu niveluri normale de clorură în transpirație.

8.1 Testul de transpirație. Metoda Gibson și Cooke

Aceasta este cea mai concludentă metodă pentru determinarea fibrozei chistice (FC). Constă în introducerea unei cantități cunoscute de pilocarpină în piele folosind un mic curent electric de 5 mA (iontoforeză) pentru a stimula secreția de sudoare. Transpirația (50 până la 100 mg) este colectată în decurs de 30 de minute pe tifon, hârtie de filtru sau un sistem Wescor Macroduct , acesta din urmă necesitând doar 15 microlitri. Proba este apoi cântărită, iar concentrațiile de sodiu, clorură sau ambele sunt determinate, fie prin colorimetrie, fie prin metoda Shales and Shales cu nitrat de mercur. Determinările clorurii mai mici de 40 mmol/L într-o probă de 100 mg exclud diagnosticul; între 40 și 60 mmol/L este echivoc; iar mai mare de 60 mmol/L în două determinări separate confirmă diagnosticul. Alternativ, se poate utiliza metoda conductivității, cu următoarele valori de referință: *a*) mai puțin de 75 mmol/L: negativ; *b*) 75 până la 90 mmol/L: îndoielnic și *c*) mai mare de 90 mmol/L: pozitiv. Când testul este efectuat corect, acesta este foarte fiabil (75%). Majoritatea erorilor se datorează: *a)* recoltării inadecvate a transpirației; *b*) curățării necorespunzătoare a pielii; *c*) evaporării sau concentrării probei în timpul recoltării sau cântăririi; *d*) transportului sau manipulării necorespunzătoare ; *e*) erorilor în greutatea probei de transpirație (50 până la 100 mg) sau în analiza electroliților. În plus, administrarea anumitor medicamente, cum ar fi steroizii și diureticele, nutriția parenterală, deshidratarea, malnutriția severă, hipoproteinemia, edemul în zona stimulată, nou-născuții în primele 48 de ore de viață, hipotiroidismul, malnutriția protein-energetică, sindromul Down, sindromul Klinefelter, anorexia nervoasă sau infecția cu virusul imunodeficienței umane pot afecta rezultatele. Există, de asemenea, cauze ale rezultatelor fals pozitive, cum ar fi insuficiența suprarenală netratată, dermatita ectodermică, diabetul insipid nefrogenic non-ereditar și deficitul de glucozo-6-fosfat dehidrogenază. Atunci când un pacient cu un tablou clinic sugestiv rămâne dubios sau negativ la testul de transpirație, acesta trebuie considerat un caz atipic și trebuie efectuate următoarele studii alternative: 1) Microbiologia tractului respirator; 2) Teste funcționale pulmonare; 3) Radiografie toracică și tomografie computerizată pentru a căuta bronșiectazii; 4) Evaluarea sinusurilor paranazale: radiografie, tomografie computerizată; 5) Evaluarea cantitativă a funcției pancreatice; 6) Studii de mutații (biologie moleculară); 7) Evaluarea tractului genital masculin: analiza spermei, examen urologic, ecografie, examen scrotal; 8) Determinarea imunoglobulinelor serice (IgG ridicat). 9) Teste funcționale hepatice, inclusiv colesterol seric și gama-glutamil transpeptidază. 10) Diferența de potențial a membranei nazale. 11) Excluderea altor diagnostice: anomalii ale funcției și structurii ciliare, status imunitar, alergie, infecție.

8.2 Examinare radiologică

În funcție de stadiul vieții și de severitatea afecțiunii, radiografia toracică poate evidenția îngroșare peribronșică, bronșiectazie apicală și apoi generalizată, atelectazie, hiperinflație pulmonară, imagini nodulare, chistice sau ambele (fig. 55-1, *A* și *B;* 55-2 și 55-3, *A* și *B*).

8.3 Examen clinic

Criterii de suspiciune diagnostică la pacienții cu fibroză chistică în funcție de vârsta de prezentare (OMS, 1995).

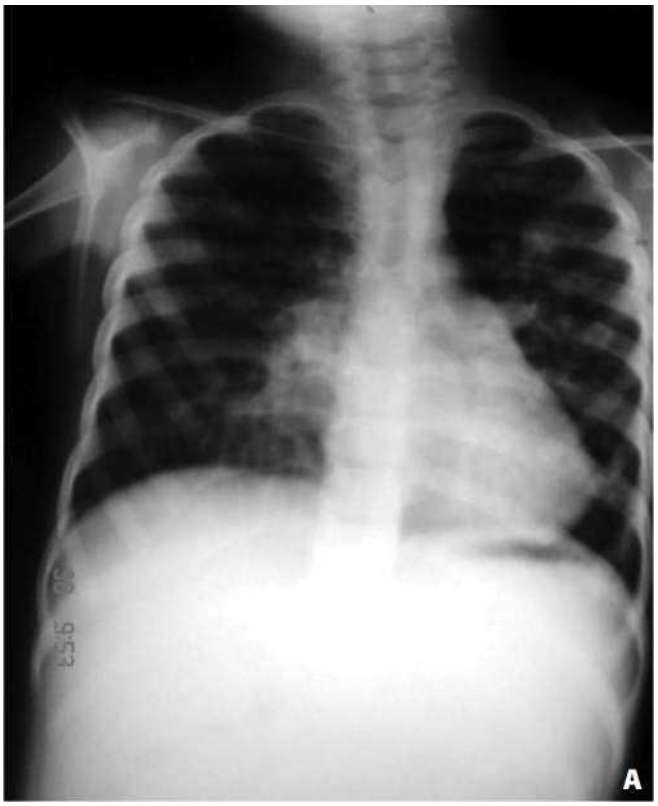


Fig. 55-1. A y B: radiografías posteroanteriores de tórax de paciente femenina de cinco años de edad, con diagnóstico de FQ reciente, que muestra patrón intersticial (bronquiolar) e imágenes sugerentes de bronquiectasias.

8.3.1 Nou-născuți și sugari sub

Ileus meconial, icter neonatal prelungit (colestatic), sindrom de edem, anemie, malnutriție; steatoree, sindrom de malabsorbție, creștere inadecvată în greutate, vărsături recurente.

8.3.2 Sugari

Tuse recurentă sau cronică și respirație șuierătoare care nu răspund la tratament . Pneumonie recurentă sau cronică, retard de creștere, diaree cronică, prolaps rectal, gust sărat al pielii, hiponatremie cronică și hipocloremie, antecedente familiale de fibroză chistică sau deces la sugari sau frați/surorile în viață cu simptome sugestive.

8.3.3 Preșcolari

Tuse cronică cu sau fără spută purulentă, care nu răspunde la tratament, respirație șuierătoare cronică recurentă inexplicabilă care nu răspunde la tratament, creștere slabă în greutate și înălțime, durere abdominală recurentă, prolaps rectal, invaginație intestinală, diaree cronică, hiponatremie cronică și hipocloremie, hepatomegalie sau boală hepatică inexplicabilă, polipi nazali.

8.3.4 Școlari

Simptome respiratorii cronice inexplicabile, *Pseudomonas aeruginosa* în secrețiile bronșice, sinuzită cronică, polipoză nazală, bronșiectazie, diaree cronică, sindrom de obstrucție intestinală distală, pancreatită, prolaps rectal, hepatomegalie.

8.3.5 Adolescenți și adulți

Boală pulmonară supurativă cronică inexplicabilă, ipomoee digitală, durere abdominală recurentă, pancreatită, sindrom de obstrucție intestinală distală, ciroză hepatică și hiper-

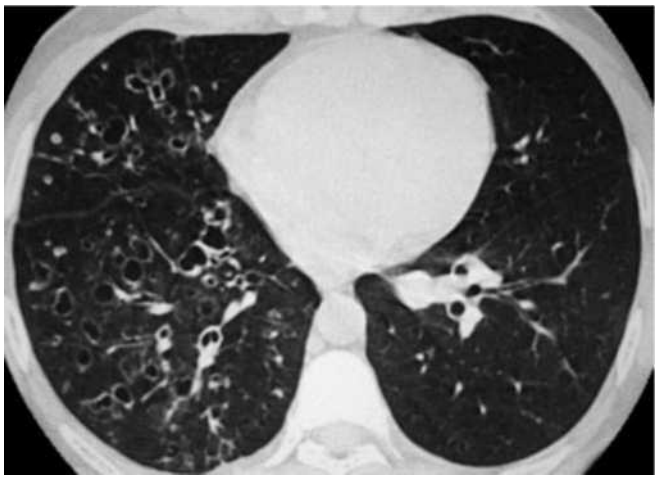


Fig. 55-2. Tomografie computerizată de înaltă rezoluție a toracelui care arată bronșiectazii în lobii mijlocii și inferiori drepți .

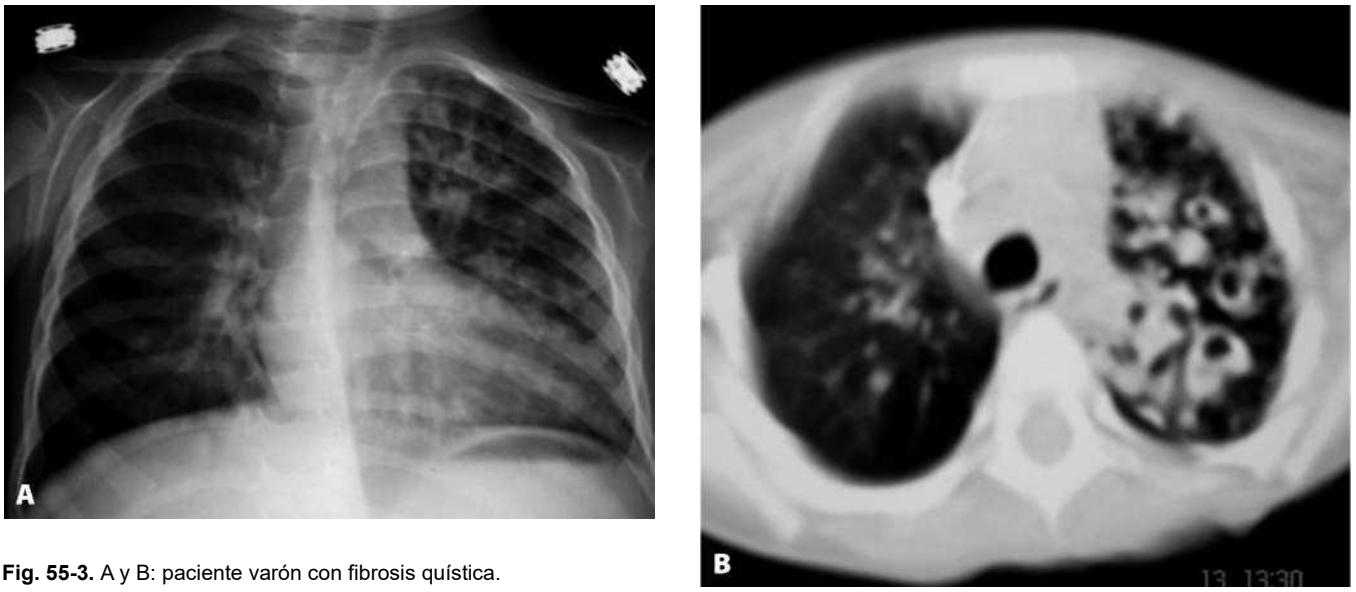


Fig. 55-3. A y B: paciente varón con fibrosis quística.

tensiune portală, retard de creștere, sterilitate masculină cu azoospermie, scăderea fertilității la femei.

9. BOLI PULMONARE

Atât inflamația, cât și infecția sunt evenimente precoce în evoluția bolilor pulmonare, prezente la copiii mici fără simptome evidente. Morbiditatea și mortalitatea semnificative ale acestei boli sunt legate de afectarea pulmonară și de complicațiile acesteia, care sunt responsabile pentru 95% din decesele pacienților afectați. Scăderea lichidului care acoperă epiteliul ciliat (lichidul periciliar), cu aderența consecventă a plăcilor de mucus la suprafața căilor respiratorii, inițiază cascada complexă de evenimente care culminează cu infecție cronică, bronșiectazie și insuficiență respiratorie. Neutrofilele activate sunt celulele efectoare primare care eliberează cantități masive de elastază și proteaze care copleșesc apărarea locală a gazdei, inclusiv alfa -1 antitripsina și inhibitorul de protează secretoare de neutrofile. La degradare, neutrofilul eliberează cantități mari de ADN cu greutate moleculară mare, ceea ce crește vâscozitatea secrețiilor bronșice și reduce clearance-ul mucociliar. Mediatorii care promovează migrarea neutrofilelor includ IL-8, factorul de necroză tumorală alfa (TNF -α), IL-1, chemoatractanții derivați din complement și leucotriena B4 . Plămânii nou-născuților cu fibroză chistică sunt normali din punct de vedere histologic, deși sugarii cu vârsta sub șase luni pot prezenta tahipnee, respirație șuierătoare, creșterea efortului respirator, distensie toracică, atelectazie și tuse intermitentă. O infecție virală intercurentă poate declanșa sau exacerba simptomele. În primii doi ani de viață, începe infecția bacteriană, asociată cu un răspuns neutrofil extins, localizat în principal în spațiile peribronșice și endobronșice. Până la vârsta preșcolară, majoritatea pacienților prezintă simptome respiratorii, retard de creștere și mișcări intestinale anormale. Există o acumulare mare de neutrofile, cu niveluri ridicate de IL-8 și elastază, produse ale degradării lor. Există proteoliză și condroliză, cu bronșiectazie. Pe măsură ce afectarea pulmonară crește, tusea devine progresivă și productivă, cu perioade de remisie și exacerbare, însoțită de tahipnee și retracții. Se dezvoltă dispnee progresivă și intoleranță la efort. Până la vârsta școlară, 95% vor avea simptome persistente, colonizare cronică cu *P. aeruginosa* și supurație pulmonară . Funcția respiratorie, evaluată prin pletismografie prin compresie toracoabdominală la sugari sau spirometrie, pletismografie cu diluție de heliu cu circuit închis sau spălare cu azot cu circuit deschis, precum și capacitatea de difuzie a monoxidului de carbon (DLCO), prezintă un model obstructiv cu scăderea volumului expirator forțat într-o secundă (FEV1), a fluxului expirator mediu (FEF2,5-75) și a raportului volumului expirator forțat într-o secundă/capacitatea vitală forțată (FEV1 / FVC). Raportul volum rezidual/capacitate pulmonară totală (VD/TLC) crescut și rezistență crescută. Ulterior, pe măsură ce boala progresează, apare un model mixt (obstructiv/restrictiv) cu o scădere a capacității vitale (VC) și a capacității pulmonare totale (TLC).

10. EVALUARE ȘI MONITORIZARE AL PACIENTULUI CU FC

1. Minim patru vizite pe an la centrul de îngrijire.
2. Interviu complet și examinare fizică.
3. Spirometrie forțată pre și post bronhodilatator la copii cu vârsta peste șase ani la internare și apoi la fiecare vizită.
4. Teste funcționale respiratorii complete o dată pe an.
5. Pulsoximetrie la fiecare vizită sau în timpul exacerbărilor . Dacă FEV1 este mai mic de 40, se efectuează analiza gazelor sanguine arteriale, pCO2 capilar sau ambele .
6. Oximetrie nocturnă anuală sau polisomnografie.
7. Cultură de spută cu antibiogramă utilizând concentrația minimă inhibitorie (CMI) la fiecare vizită, înainte de inițierea tratamentului cu antibiotice sau când este indicat.
8. Analize de laborator anuale: hemoleucogramă completă, proteină C reactivă, imunoglobuline serice, IgE total ; dacă acesta este mai mare de 1.000 UI, se solicită IgE specific pentru *Aspergillus fumigatus*. PPD și AFB în spută atunci când este indicat.

9. Radiografie toracică anuală.
10. Luați în considerare o tomografie computerizată de înaltă rezoluție.
11. Evaluarea scintigrafiei ventilatorii/perfuzorii la copiii sub cinci ani.
12. Evaluare cardiacă anuală și mers pe jos de 6 minute.
13. Tomografie computerizată a sinusurilor paranazale și - evaluare anuală de către un otorinolaringolog.
14. Densitometrie osoasă anuală la persoanele cu vârsta peste 16 ani.
15. anual tehnicile de reabilitare fizică și respiratorie .

11. MANIFESTĂRI ALE TRATACTULUI GASTROINTESTINAL

Insuficiența pancreatică exocrină, prezentă la 85% dintre pacienți, este cea mai frecventă manifestare digestivă, urmată de malabsorbție datorată inactivării enzimelor pancreatice cauzată de hiperaciditate și prezența peptidazelor în intestinul superior, degradarea sărurilor biliare și enteropatii asociate. În perioada neonatală, 10 până la 15% din cazuri se prezintă cu ileus meconial; tratamentul este inițial medicamentos, bazat pe clisme hiperosmolare sau *N* -acetilcisteină. Dacă aceasta eșuează, va fi necesar tratament chirurgical. În primul an de viață, scaunele sunt frecvente și grase , cu întârziere a creșterii și grade variabile de malnutriție. Clasic, există retard de creștere sau creștere slabă în greutate, în ciuda unui apetit normal; scaunele sunt frecvente, cu miros urât și plutesc în apă. Există o absorbție scăzută a vitaminelor liposolubile D, E, A și K. Prolapsul rectal este manifestarea inițială în 5% din cazuri. Sindromul de obstrucție intestinală (IOS) apare din cauza trecerii scaunului amestecat cu mucus gros, resturi alimentare și resturi celulare în lumenul intestinal, în special la nivelul valvei ileocecale și ileonului terminal. Se manifestă prin dureri abdominale cronice recurente, constipație și vărsături. Tratamentul constă în clisme de trei ori pe zi, timp de trei zile, utilizând *N* -acetilcisteină și augmentarea enzimelor.

La nivel hepatic, gena CFTR este exprimată în canalele biliare intra- și extrahepatice, dar nu și în hepatocite. Aceasta duce la modificări ale compoziției, hidratării, consistenței , alcalinității și fluxului liber al sărurilor biliare în canale. Obstrucția canalelor provoacă reflux de acizi lipofilici care pot deteriora hepatocitele, ducând la fibroză și ulterior la ciroză focală sau multilobară. Afectarea hepatică severă cu ascită, edem și hematemeză masivă datorată hipertensiunii portale apare la 2% până la 5% dintre pacienții cu fibroză chistică, necesitând transplant hepatic ca opțiune terapeutică. Calculii biliari sunt, de asemenea, prezenți, cu o prevalență de 12% la copii și adulți. Refluxul gastroesofagian este prezent (30%), iar dezvoltarea sa poate fi legată de poziția Trendelenburg (decubit venos și supin) adoptată frecvent în fizioterapia respiratorie, precum și de creșterea presiunii intraabdominale din cauza acceselor de tuse, a utilizării frecvente a bronhodilatatoarelor care pot scădea tonusul cardiac și, eventual, de dismotilitatea tractului digestiv descrisă de Dalzell și Bali la acești pacienți. În pancreas, tripsina are dificultăți în a fi excretată în lumenul intestinal, provocând digestie afectată, în principal a grăsimilor. În timp, dilatarea canalelor pancreatice provoacă fibroză și poate exista blocarea insulelor Langerhans, ducând la diabet zaharat la 15% dintre pacienții cu vârsta peste 10 ani, toate legate de mutațiile I, II și III.

12. TULBURĂRI GENITOURINARE

La mulți bărbați cu fibroză chistică, canalul deferent poate fi blocat de mucus gros (95%). Deși testiculele produc spermă normală și funcția sexuală nu este afectată, sperma ejaculată nu conține spermatozoizi sau conține un număr foarte mic de spermatozoizi, ceea ce o face inutilizabilă pentru reproducere. Femeile cu fibroză chistică nu prezintă anomalii ale sistemului reproducător, deși prezintă frecvent neregularități menstruale și, prin urmare, fertilitatea, deși redusă, este păstrată.

13. GLANDELE SUDORIPARE

Gustul sărat caracteristic al pielii sugarilor cu fibroză chistică se datorează unei concentrații crescute de sare în transpirație, de cinci până la zece ori mai mare decât în mod normal; poate fi primul semn al bolii observat de familia lor. Transpirația nu este nici groasă, nici lipicioasă. Aceștia pot prezenta „epuizare termică", adică deshidratare hiponatremică acută cu hipotensiune arterială care apare atunci când beau doar apă în prezența unei pierderi semnificative de sare sau „alcaloză hipocloremică cronică", care apare din cauza epuizării de sare într-un mod mai insidios, provocând simptome subacute de letargie sau iritabilitate, dificultăți de hrănire, vărsături și întârziere a creșterii.

14. PATOLOGIE

Țesutul pulmonar prezintă distrugeri masive ca o consecință a obstrucției și infecției. Pancreasul este mai mic decât în mod normal, cu obstrucție a ductelor, dilatarea acinilor și a canalelor excretoare, infiltrare adipoasă și leziuni fibrotice.

15. DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

Fibroza chistică (FC) poate fi confundată cu pneumonia, bronșita, astmul, diareea cronică plus malnutriția și diskinezia ciliară. În prezența durerii epigastrice, a vărsăturilor sau a ambelor, chiar dacă se suspectează refluxul gastroesofagian, trebuie făcut un diagnostic diferențial cu gastrita cauzată de Helicobacter pylori , a cărei incidență pare să fie în creștere în ultimii ani la pacienții cu FC.

16. COMPLICAȚII

Acestea pot apărea din primele etape ale vieții sau pot fi considerate parte a evoluției naturale.

a. *Atelectazia:* lobară sau segmentară. Apare la 5 până la 10% dintre pacienți, în special la adulți. Este cauzată de dopuri de secreții groase sau ca o complicație a aspergilozei bronhopulmonare alergice (ABPA).
b. *Hemoptizie.* 60% dintre pacienții adulți prezintă - hemoptizie ușoară recurentă asociată cu exacerbări pulmonare. Tratamentul constă în controlul infecției respiratorii subiacente. Hemoptizia masivă (>240 până la 300 ml/24 h) pune viața în pericol și necesită intervenție de urgență. În majoritatea cazurilor, se va efectua bronhoscopia diagnostică pentru a localiza punctul de sângerare și a efectua embolizarea arterială de urgență.
c. *PNEUMOTORAX.* Acesta apare din cauza rupturii veziculelor subpleurale. Incidența sa este de 16 până la 20% și crește odată cu vârsta. Se poate manifesta prin durere toracică bruscă și dificultăți de respirație. -

Pneumotoracele mici (<20% din hemitoracele afectat) și asimptomatice pot fi tratate conservator; în caz contrar, se va plasa un tub toracic.

d. Aspergiloza bronhopulmonară alergică (ABPA) este o reacție de hipersensibilitate la *Aspergillus fumigatus* (Af) și apare la 10 până la 20% dintre pacienți. Diagnosticul se bazează pe criterii de laborator, clinice, radiologice și funcționale: 1) obstrucție bronșică reversibilă; 2) infiltrate radiologice; 3) valori crescute ale IgE serice totale; 4) valori crescute ale IgG și IgE specifice anti-Af; 5) eozinofilie periferică; și 6) reactivitate cutanată imediată la Af.

e. Insuficiența respiratorie este un semn al bolii pulmonare avansate. Hipoxemia precede de obicei hipercapnia. Tratamentul constă în administrarea de oxigen pentru a întârzia dezvoltarea hipertensiunii pulmonare și *a cor pulmonale* . Ventilația mecanică neinvazivă poate fi utilizată la pacienții cu hipoxemia și hipercapnia care așteaptă un transplant pulmonar.

17. PROGNOZĂ

Bolile pulmonare reprezintă factorul determinant în speranța de viață și în starea generală de sănătate. Variabilitatea expresiei fibrozei chistice (FC) depinde de mutația responsabilă; cea mai severă este 5F508, care provoacă o lipsă completă a producției de canale de clorură. Pacienții homozigoți pentru această mutație prezintă întotdeauna insuficiență pancreatică, în timp ce pacienții heterozigoți (adică cei cu două mutații diferite ale FC) sunt mai puțin predispuși la insuficiență pancreatică. Prin urmare, unii pacienți prezintă detresă respiratorie redusă și o durată de viață aproape normală, în timp ce alții pot avea probleme respiratorii mai severe și pot muri în câțiva ani. Abordarea durerii familiei la primirea unui diagnostic de FC conturează responsabilitatea acestora de a face față diferitelor etape ale bolii, de la preocuparea pentru bunăstarea copilului până la resentimentele legate de timpul și atenția necesare.

18. TRATAMENT

Măsuri generale de bază:

1. Terapie inhalatorie, de 2 sau 3 ori pe zi, cu soluție izotonică 0,9%:
   - *a.* Bronhodilatatoare: 25 până la 50% dintre pacienți prezintă hiperreacții bronșice; se recomandă spirometrie.
   - *b.* Mucolitice: utilizarea lor nu este recomandată din cauza utilității lor limitate cauzate de caracteristicile reologice ale secrețiilor respiratorii.
   - *c.* Vasoconstrictoare: numai în afecțiunile sinusurilor.
   - *d.* Antibiotice nebulizate, tobramicină fără conservanți sau colomicină ca alternativă.
2. Fizioterapie de două sau trei ori pe zi.
   - *a.* Drenaj postural (percuție, vibrații).
   - *b.* Autodrenaj și PEEP.
   - *c.* Fluturare auriculară.
   - *d.* Ciclul activ al respirației.
   - *e.* Vestă.
3. Exercita.
4. Tratament antimicrobian cu patru alternative posibile.
   - *a.* Profilaxie.
   - *b.* Eradicare.
   - *c.* Exacerbare.
   - *d.* Supresie.
5. Administrare nocturnă de oxigen: când PaO2 este mai mică de 60 mmHg sau saturația este mai mică de 90% la copiii mai mari și adulți și mai mică de 92% la sugari . Hipertensiune pulmonară și *cord pulmonar* : saturație mai mică de 88 până la 90% în timpul exercițiilor fizice și mai mică de 88% pentru cel puțin 10% din timpul total de somn. Se continuă când FEV1 este mai mic de 30%.
6. Macrolide: azitromicină în doză de 250 mg o dată la două zile pentru pacienții cu greutatea mai mică de 40 kg și 500 mg pentru cei cu greutatea mai mare de 40 kg. Testele funcției hepatice trebuie efectuate la fiecare șase luni. Aceasta scade producția de IL-8 și reduce migrarea neutrofilelor. De asemenea, scade producția de alginat de către *P. aeruginosa* și formarea biofilmului, îmbunătățește reologia sputei și îmbunătățește - reactivitatea bronșică.

Spectrul infecțiilor cu agenți patogeni la pacienții cu fibroză chistică (FC) urmează o secvență dependentă de vârstă, cu *Staphylococcus aureus în* copilăria timpurie, urmat de *Haemophilus influenzae* și *Pseudomonas aeruginosa* . De asemenea, s-a observat o creștere a infecțiilor cu complexul *Burkholderia cepacia* . Există o corelație puternică între nivelurile de anticorpi anti-pseudomonas din sânge și prezența infecției *cu Pseudomonas* în tractul respirator . Infecția cronică este definită ca prezența *Pseudomonas aeruginosa în* spută în două sau mai multe ocazii în ultimele șase luni sau o perioadă mai scurtă dacă se demonstrează niveluri crescute de anticorpi anti-pseudomonas în sânge.

19. PROFILAXIE

Unii autori recomandă tratamentul profilactic pentru a preveni *infecția cu P. aeruginosa;* cu toate acestea, nu există dovezi științifice care să justifice acest tratament, așa că Consensul mexican privind fibroza chistică nu îl recomandă.

20. TRATAMENT DE ERADICARE

Se referă la tratamentul precoce indicat pentru eradicarea *S. aureus, H. influenzae* și *P. aeruginosa* odată ce au fost izolate, adică prima cultură pozitivă.

20.1 Stafilococul auriu

Incidența infecției variază între 20 și 40%. Acest agent patogen nu este responsabil pentru inițierea cascadei infecțioase.

- *a.* Pacienți asimptomatici: dicloxacilină sau flucloxacilină administrată oral în doză de 100 mg/kg/zi sau clindamicină în doză de 20 sau 30 mg/kg/zi timp de două săptămâni. La pacienții sensibili, este indicată o macrolidă.
- *b.* Pacient simptomatic: se inițiază dicloxacilină cu un aminoglicozid intravenos timp de două săptămâni. Se repetă cultura după două săptămâni: dacă rezultatul rămâne pozitiv și microorganismul este sensibil, se ia în considerare respectarea tratamentului și se continuă administrarea de dicloxacilină timp de încă patru săptămâni, efectuând culturi săptămânal.
- *c.* Dacă testul rămâne pozitiv după patru săptămâni, se ia în

considerare tratamentul intravenos cu teicoplanină plus aminoglicozidă sau clindamicină timp de 14 zile.

d. Dacă cultura rămâne pozitivă și pacientul este asimptomatic, se inițiază administrarea intravenoasă a două antibiotice (teicoplanină cu gentamicină sau clindamicină); se ia în considerare bronhoscopia și lavajul bronhoalveolar pentru a exclude alte tipuri de infecții.

e. Dacă culturile rămân pozitive, se ia în considerare administrarea de dicloxacilină pe termen lung.

f. Cultură pozitivă pentru organismele rezistente la meticilină la pacientul asimptomatic: linezolid oral (600 mg) sau rifampicină (10 până la 20 mg/kg) timp de două săptămâni și culturi repetate . Dacă rezultatul pozitiv persistă, se începe tratamentul cu vancomicină (40 până la 60 mg/kg).

g. Cultură pozitivă rezistentă la meticilină la pacientul asimptomatic : vancomicină intravenoasă (40 până la 60 mg/kg) sau linezolid (10 mg/kg) de două ori pe zi la copiii cu vârsta peste cinci ani și de trei ori pe zi la copiii sub cinci ani.

20.2 Haemophilus influenzae

Are o putere patogenă deosebită atunci când numărul de colonii depășește 10^6 UFC /g de spută.

a. Orice cultură pozitivă, chiar și la pacienții asimptomatici, justifică tratament timp de o săptămână: amoxicilină, amoxicilină/clavulanat sau cefalosporine de a doua generație. Macrolidele sunt indicate la pacienții sensibili.

b. Repetați cultura la sfârșitul tratamentului: dacă rezultatul rămâne pozitiv, administrarea antibioticului se anticipează și se evaluează sensibilitatea. La pacienții asimptomatici, continuați timp de două până la patru săptămâni și repetați culturile săptămânal.

c. Dacă o cultură pozitivă persistă după o lună, se începe administrarea intravenoasă de antibiotice timp de paisprezece zile.

d. Dacă pacientul prezintă simptome persistente după tratamentul oral și o cultură negativă, se inițiază administrarea intravenoasă de antibiotice și se efectuează lavaj bronhoalveolar.

e. Dacă culturile rămân pozitive, se ia în considerare - tratamentul antibiotic pe termen lung.

20.3 Pseudomonas aeruginosa

Prevalența infecției crește odată cu vârsta: sub 24 de luni, 20 până la 30%; de la doi la 10 ani, 30 până la 40%; la adolescenți, 60%; iar la adulți, 80%. Se știe că această bacterie își controlează expresia virulenței printr-o comunicare numită sensibilitate de grup.

Acestea formează agregate pe suprafețe, sintetizează o matrice polimerică hidratată (alginat) și formează biofilme. Acestea provoacă o creștere lentă în condiții anaerobe, rezistență inerentă la antibiotice și fac dificilă eradicarea infecției.

a. Pacient simptomatic la orice vârstă: terapie antimicrobiană dual intravenoasă timp de două până la trei săptămâni, pe baza culturii anterioare cu testare a sensibilității la concentrația minimă inhibitorie (CMI). Repetați cultura la sfârșitul tratamentului. Dacă cultura nu este disponibilă: cefalosporină de generația a treia plus un aminoglicozid în dozele indicate. Dacă cultura rămâne pozitivă, se administrează antibiotic nebulizat și ciprofloxacilină orală timp de trei luni.

b. Pacienți cu vârsta peste trei ani: se vor determina nivelurile serice de anticorpi anti-pseudomonas (dacă sunt disponibile) și se va iniția tratamentul prin nebulizare (tobramicină sau colomicină fără conservanți), plus ciprofloxacilină administrată oral timp de trei săptămâni, apoi se va repeta cultura . Dacă cultura rămâne pozitivă, se va continua tratamentul antibiotic ciclic prin nebulizare timp de trei luni. Pentru pacienții intoleranți la ciprofloxacilină, se va utiliza monoterapia.

c. Pacienți asimptomatici cu vârsta sub trei ani: se inițiază tratament intravenos cu o schemă antimicrobiană dual timp de două până la trei săptămâni.

d. Dacă culturile pozitive persistă în orice caz, se inițiază tratamentul de supresie cu antibiotic ciclic nebulizat.

21. TRATAMENTUL EXACERBĂRILOR

Aceasta se referă la modificările semnelor și simptomelor inițiale ale pacientului : tuse crescută, producție crescută de spută sau modificări ale aspectului sputei, febră, pierdere în greutate >5% asociată cu anorexie sau aport caloric scăzut, tahipnee sau efort respirator crescut, prostrație, noi constatări toracice, toleranță scăzută la efort, o scădere cu 10% a volumului expirator forțat într-o secundă (VEMS) față de valoarea inițială, o scădere >10% a saturației de oxigen sau noi constatări la radiografia toracică. Se va clasifica după cum urmează: *ușoară,* cu trei criterii și o scădere cu 5% a VEMS ; moderată , cu patru criterii și o scădere cu 5-10% a VEMS ; și *severă,* cu mai mult de patru criterii și o scădere cu 10% a VEMS . Decizia privind tratamentul antimicrobian va depinde de organismul izolat și de rezultatele antibiogramei. Tratamentul de bază trebuie să includă creșterea clearance-ului căilor respiratorii, utilizarea de antibiotice orale sau inhalatorii.

21.1 Stafilococul auriu

Infecție ușoară : antibiotice orale timp de 14 zile. *Infecție moderată:* se ia în considerare antibiotice orale sau intravenoase timp de 14 zile. *Infecție severă:* tratament intravenos timp de 14 până la 21 de zile cu o schemă antibiotică dual . Repetați culturile la sfârșitul tratamentului. Dacă culturile rămân pozitive și pacientul este stabil, continuați tratamentul oral pe termen lung.

21.2 Pseudomonas aeruginosa

Infecție ușoară: ciprofloxacină orală timp de trei luni. Dacă este prezentă rezistență la chinolone, se inițiază terapie antibiotică prin nebulizare. *Infecție moderată :* ciprofloxacină orală timp de 28 de zile plus terapie antibiotică prin nebulizare timp de 28 de zile. Se efectuează culturi la sfârșitul tratamentului, iar dacă acestea rămân pozitive, se inițiază terapie supresivă. *Infecție severă: terapie intravenoasă dublă timp de 14 până la 21 de zile. Dacă o cultură rămâne pozitivă, se inițiază terapie supresivă. În cazurile de infecție rezistentă cu P. aeruginosa* , se inițiază terapie antimicrobiană triplă.

22. TRATAMENT DE SUPRESIE

Este indicat la pacienții infectați cronic cu *P. aeruginosa* .

Tratamentul de elecție este administrarea prin nebulizare datorită penetrării sale mai mari la locul infecției și a mai puținelor efecte secundare. Tobramicina fără conservanți se utilizează în doză de 300 mg nediluată la fiecare 12 ore în cicluri de 28 de zile. Alternativ, se poate utiliza pudră de colomicină pentru diluare, în doză de 1 până la 2 milioane UI la fiecare 12 ore. Înainte de nebulizarea antibioticului și după fizioterapie trebuie administrat un bronhodilatator cu acțiune scurtă. Din căile respiratorii au fost izolați și alți bacili Gram-negativi nefermentanți, cum ar fi *Burkholderia cepacia, Stenotrophomonas maltophilia, Acinetobacter xylosoxidans* , fungi (*Aspergillus fumigatus* și *Candida albicans*) și micobacterii nontuberculoase.

22.1 Dornaza alfa umană recombinantă (rhDNsa)

Proprietățile vâscoelastice anormale ale mucusului se datorează a două macromolecule: glicoproteinele mucusului și acidul dezoxiribonucleic (ADN), derivate din distrugerea nucleilor neutrofilelor (mai mult de 3 g de ADN per mililitru de spută). Dornaza alfa umană recombinantă digeră acest ADN. Poate fi - indicată la toți pacienții cu vârsta peste șase luni, la doze de 2.5 1 mg (1 mg/ml) o dată pe zi, înainte de antibiotice și după steroizii nebulizați, dacă este indicat . Administrați zilnic, fără întrerupere. Studiile arată că ibuprofenul poate opri deteriorarea pulmonară la unii copii cu fibroză chistică. Rezultatele au fost cele mai notabile la copiii cu vârsta cuprinsă între cinci și 13 ani. Părinții copiilor cu fibroză chistică ar trebui să interzică fumatul în casă. Tratamentul alimentar constă într-o dietă hipercalorică (>30 până la 50% din necesar), cu o distribuție de 45 până la 50% carbohidrați (carbohidrați complecși, fibre și evitarea celor îmbogățiți cu zaharuri simple), 40% grăsimi și 10% proteine. De preferință, alegeți grăsimi polinesaturate bogate în acid linoleic (uleiuri de floarea-soarelui, porumb, soia, năut și nuci).

Enzime pancreatice sub formă de capsule conținând microsfere enterice, conform următoarelor scheme:

a. 1.500 până la 2.500 UI lipază/kg greutate corporală per masă și jumătate din această cantitate la fiecare gustare. Nu depășiți 10.000 UI lipază/kg/zi.
b. 500 până la 4.000 UI de lipază/g de grăsime ingerată, fără a depăși 10.000 UI de lipază/kg/zi.
c. 2.000 până la 4.000 UI de lipază per 120 ml de formulă.
d. Enzimele pancreatice disponibile în prezent sunt derivate din pancreas porcin liofilizat (Creon, Pancrease, Ultrase) și au o activitate de 10 ori mai mare decât cele anterioare derivate din pancreas bovin.
e. Dacă pacientul nu poate înghiți capsula, granulele trebuie ingerate și nu zdrobite, mestecate sau dizolvate în lichide.

22.2 Suplimente de vitamine liposolubile

Vitamina A, 5.000 UI/zi; vitamina D, 400 până la 800 UI; vitamina E, 25 UI pentru primele șase luni, 50 UI de la șase la doisprezece luni, 100 UI de la unu la patru ani, 200 UI de la patru la zece ani și până la 400 UI pentru copiii peste zece ani; și vitamina K, 5 mg/zi sau săptămânal, în funcție de timpii de coagulare. Acestea trebuie administrate înainte de mese sau împreună cu enzimele pancreatice. De asemenea, se recomandă suplimentarea cu sare, 2 până la 4 g/zi în climatele calde. Atunci când tratamentul nutrițional eșuează și nu există creștere în greutate, s-a utilizat hormonul de creștere.

1. Tratament simptomatic pentru sinuzită și tratament chirurgical pentru polipi.
2. Diabet cu insulină fără restricții de kilocalorii.
3. Reflux: tratament postural, prokinetică, reajustare alimentară, tratamentul patologiilor concomitente (cum ar fi constipația, tusea etc.).
4. Infertilitate cu tehnici de reproducere avansate.
5. Bifosfonații sunt utilizați în cazurile de osteoporoză.

22.3 Chirurgie localizată

Este indicată doar în bronșiectaziile foarte localizate, când restul parenchimului pulmonar este într-o stare mai bună . Acestea sunt segmentectomii sau lobectomii paliative. Indicația lor principală este îmbunătățirea calității vieții; nu sunt indicate la pacienții cu boli pulmonare severe. În transplantul pulmonar, candidații trebuie să prezinte boli pulmonare severe clinic și funcțional, insuficiență respiratorie ireversibilă, absența disfuncției sau bolilor altor organe vitale și un profil psihosocial stabil.

22.4 Posibilitățile terapiei genice

În testele de laborator, diverse sisteme de administrare (inclusiv adenovirusuri) sunt deja utilizate pentru a introduce gene normale în celule cu transport modificat al ionilor de clorură și astfel a corecta defectul, deși până acum acest lucru a fost realizat doar temporar. Se dezvoltă modele animale transgenice pentru crearea de noi medicamente.

23. CONSILIERE GENETICĂ

Pentru ca urmașii să moștenească afecțiunea, ambii părinți trebuie să fie purtători. Persoanele afectate pot fi diagnosticate prin teste genetice prenatale (markeri genetici), screening neonatal și în copilăria timpurie sau testare a transpirației. În prezent, odată cu caracterizarea mutațiilor, este posibilă și confirmarea diagnosticului pe baza simptomelor clinice sugestive și reducerea riscului de statut de purtător în populația generală.

24. PREVENȚIE ȘI VACCINURI

Preveniți deficiențele nutriționale și controlați infecțiile respiratorii; efectuați anual un test oral de toleranță la glucoză - după vârsta de cinci ani. Screeningul neonatal extins, care include fibroza chistică, ar trebui oferit întregii populații, chiar și fără antecedente familiale. Din cauza problemelor respiratorii, acești copii sunt foarte susceptibili și pot contracta cu ușurință infecții respiratorii, așa că în perioadele de frig intens și în timpul epidemiilor, cel mai bine este să stea acasă.

O considerație importantă este educația lor. Deoarece sunt dezavantajați din cauza absențelor școlare, ar trebui planificate împreună cu profesorii educație specială și sprijin motivațional pe durata spitalizării, pentru a se asigura că nu sunt lăsați în urmă. Acestea sunt persoane care nu au dizabilități intelectuale, dar au nevoie de acces la învățare. Părinții ar trebui avertizați cu privire la posibilele semne de infecție sau exacerbare, cum ar fi creșterea frecvenței și a tipului de tuse și spută (modificări de culoare, grosime sau cantitate); scăderea activității și a poftei de mâncare; dificultăți de respirație; iritabilitate sau plâns continuu; și febră inexplicabilă sau febră care durează mai mult de trei zile (acest ultim punct nu este întotdeauna consecvent, deoarece infecția poate apărea fără febră).

25. CAZ CLINIC

O pacientă în vârstă de patru ani a fost internată în secția de pediatrie cu tuse productivă, febră (39,3 ° C), tahipnee, cianoză și stare generală de rău, cu antecedente de o zi. Inițial, s -a prezentat cu rinoree evidentă, accese de tuse și respirație șuierătoare. Era un sugar cu grupa sanguină III, născut prin cezariană repetată și alăptat timp de două luni. Părinții ei erau consangvini. Avea icter neonatal prelungit, fără incompatibilitate de grupă sanguină. Avusese trei episoade anterioare de pneumonie, ultimul cu 45 de zile înainte. A raportat în mod regulat scaune frecvente și urât mirositoare. Al doilea copil al ei a decedat la vârsta de 11 luni din cauza pneumoniei de aspirație. Examenul fizic a relevat o pacientă malnutrită (10 kg), cu o temperatură de 38 ° C, o frecvență cardiacă de 122 bpm, o frecvență respiratorie de 40 bpm și tensiune arterială de 100/60 mmHg. Saturația de oxigen în aerul camerei a fost de 90%. Cianoză, retracții intercostale, tahipnee, evaporare nazală, crepituri și respirație șuierătoare bazale. Reumplere capilară de 4 secunde și acrocianoză moderată; senzație incipientă de hiatus la nivelul degetelor.

Hemoleucogramă completă sugestivă pentru un proces bacterian cauzat de leucocite de 19.000/mm3 · cu 81% neutrofile și 10% benzi. Hemoglobină, 10 g; hematocrit, 31% și 290.000 de trombocite .

Electroliții au fost normali, cu excepția sodiului (134 mEq/L), clorurii (92 mEq/L) și bicarbonatului (28 mEq/L). - Radiografia toracică postero-anterioră a evidențiat un model bazal alveolar drept și hiperinflație toracică. Electroliți sudoripari: clorură (64 mEq/L).

26. CONCLUZII

Fibroza chistică este o boală complexă, ereditară, necontagioasă, care nu afectează capacitatea mentală. Pacienții prezintă probleme respiratorii și digestive persistente, manifestate printr-un aspect subțire, statură mică, tuse frecventă și un abdomen ușor proeminent. Mucusul pulmonar este gros și lipicios, obstrucționând căile respiratorii. Dacă nu este eliminat, acest lucru poate duce la infecții pulmonare frecvente și leziuni pulmonare ireversibile. Poate fi prezentă senzația de încleștare a degetelor, iar apetitul vorace este frecvent. Impactul psihosocial al unui copil cu fibroză chistică, adesea provenit din lipsa de înțelegere a bolii, poate fi o tragedie pentru familie. Prin urmare, este esențială o abordare interdisciplinară, care să implice un pneumolog, un specialist în boli infecțioase, un pediatru, un gastroenterolog, un endocrinolog, un nutriționist, un psiholog, o asistentă medicală, un asistent social și un specialist în reabilitare respiratorie. Acest plan cuprinzător de management și reabilitare este conceput pentru a fi la fel de eficient pe cât permit boala și prognosticul acesteia.

În fiecare an, apar sau se îmbunătățesc noi forme de tratament , permițând pacientului să se dezvolte corespunzător și să aibă posibilitatea de a ajunge la o viață adultă deplină și productivă, la fel de normală ca a oricărui alt individ.

LITERATURĂ

EJR Beard. Ecran neonatal. *Rev Mex Patol Clín,* 1992;511(3):30-144.

Beaudet A. Studii genetice pentru fibroza chistică. *Clin Ped North Am,* 1992;217-32.

Bonham JR *și colab.* Screeningul pentru fibroza chistică: practică și dezbatere. *Europ J Pediatr,* 2003;162 (supliment 1):S42-S45.

Busch R. „Istoria fibrozei chistice", 1989. *Fib Qui,* 1995;5:2677-81.

Davis P. Fibroză chistică: stadiul actual al tehnicii. *Am J Respir Crit Care Med,* 1996; 154.

Cartea albă privind îngrijirea fibrozei chistice. Federația Spaniolă Împotriva - Fibrozei Chistice, 2002.

Freedman S. Asocierea fibrozei chistice cu anomalii ale metabolismului acizilor grași. *N Engl J Med,* 2004;350:560-9.

Guízar Vázquez JJ. Genetică clinică: diagnosticul și gestionarea bolilor ereditare. Ediția a 3-a. El Manual Moderno, 1996:434, 472-473, 722, 744.

Jorde LB. Genetică medicală. Ediția a 3-a. St. Louis: Mosby, 2005:60-61,283.

Lezana Fernández JL. Fibroza chistica. În: Hernández F. Boli respiratorii pediatrice. El Manual Moderno, 2002:471-89.

Lezana Fernández JL. Fibroza chimică: ghiduri clinice pentru diagnostic și tratament. Intersistemas, 2008;1-112.

Lubsch L. Progrese în gestionarea fibrozei chistice. *US Pharm,* 2007:32(7).

Orenstein D. Fibroză chistică. *Curr Prob Pediatr,* 1993;1.

Peters SA, Kelly FJ. Suplimentarea cu vitamina E în fibroza chistică. *J Pediatr Gastroenterol Nutr,* 1996;22:341-5.

Rommens JM, Jannuzzi MC, Kerem B, *et al.* Identificarea genei fibrozei chistice; Mersul și săritul pe cromozomi. *Science,* 1989;245:1059-65.

Rosenstein BJ, Zeitlin PL. Fibroză chistică. *Lancet,* 1998;351:277-82.

Sánchez D, *și col.* Consens national de fibrosis quística. *Rev Chil Pediatr,* 2001;72(4):356-80.

Schidlow DV. Fibroză chistică. Înapoi la: Schidlow DV, Smith DS, eds. Ghid practic pentru bolile respiratorii pediatrice. Philadelphia: Hanley & Belfus, Inc. 1994:75-81.

Administrația pentru Alimente și Medicamente din SUA. FDA aprobă primul test ADN pentru detectarea fibrozei chistice. Rockville, MD: Biroul Național de Presă; 16 mai 2005.

Wood B. Fibroză chistică. *Radiologie,* 1997;204(1).

CAPÍTULO 56

Neumonie prin parvovirus uman

Dr. Uciel René Ochoa Pérez

Conținut

- 1. Istorie
- 2. Definiție
- 3. Sinonimie
- 4. Epidemiologie
- 5. Etiologie
- 6. Patogenie
- 7. Fiziopatologie
- 8. Diagnostic
- 9. Diagnostic diferențial
- 10. Complicații
- 11. Prognostic
- 12. Tratament
- 13. Prevenirea și vaccinarea
- 14. Imunizare
  - 14.1 Activ
  - 14.2 Pasiv
- 15. Concluzii
- Bibliografie

1. ISTORIE

Parvovirusul B19 este un agent patogen uman recent recunoscut , identificat în secrețiile respiratorii, cu o gamă largă de manifestări clinice descrise la pacienți imunocompetenți, de la infecții subclinice sau asimptomatice, eritem infecțios (a cincea boală), artropatii și aplazie eritrocitară, iar la pacienți imunocompromiși, infecții cronice cu anemie, infecții la făt și nou-născut, anemie, hidrops fetal neimun și altele, cum ar fi sindromul hemofagocitar, miocardita, bolile neurologice și vasculita. Cu toate acestea, rolul parvovirusului B19 ca factor predispozant pentru aceste boli la acest tip de pacient nu a fost încă bine identificat.

Infecția fetală cu parvovirusul B19 ocupă un loc special, deoarece este asociată cu efecte teratogene și anomalii de dezvoltare. Primele raportări de hidrops fetal neimun și deces fetal au fost în 1984. În 1987, malformații oculare au fost observate într-un avort spontan în urma unei infecții materne.

Infecția fetală cu parvovirusul B19 reprezintă o problemă, în special datorită cunoașterii efectului său teratogen ca și cauză a hidropsului fetal neimun și a morții fetale în unele cazuri, iar în unele studii noi s-a constatat că provoacă malformații congenitale cu malformații la supraviețuitori.

2. DEFINIŢIE

Virus respirator capabil să producă diverse boli, atât clinice, cât și subclinice, iar unele dintre ele cu efecte teratogene.

3. SINONIMIE

Cunoscută și sub numele de a cincea boală sau eritem infecțios .

4. EPIDEMIOLOGIE

Epidemiologia este încă incompletă. Aplicarea testelor serologice în investigațiile eritemului infecțios și ale crizei aplastice în anii 1980 a demonstrat importanța infecției subclinice și a înțelegerii adevăratei sale epidemiologii.

Infecția cu parvovirusul B19 apare la nivel global, iar testele serologice au fost raportate în cazuri izolate și în populațiile rurale. Transmiterea are loc pe tot parcursul anului, dar este mai frecventă în timpul iernii și primăverii și mai puțin frecventă în timpul verii și toamnei.

Seroprevalența anticorpilor IgG crește odată cu vârsta. Transferul transplacentar de anticorpi este detectabil doar în primul an de viață, scăzând ulterior. Prevalența anticorpilor IgG la copiii sub cinci ani este

 mai puțin de 5%. Între cinci și 20 de ani este de aproximativ 40%, apoi variază între 29% și 79%, cu o medie de 45% la majoritatea populației. În multe dintre grupele de vârstă nu există diferențe semnificative între sexe.

În 1983, parvovirusul B19 a fost identificat ca agent cauzal al eritemului infecțios (EI), cunoscut și sub numele de a cincea boală, și al crizelor aplastice tranzitorii la pacienții cu anemii hemolitice cronice. Astfel, cea mai frecventă afecțiune asociată cu infecția cu parvovirusul B19 este eritemul infecțios, care poate fi asimptomatic în 20% din cazuri. De asemenea, a fost asociat cu artropatii și artrită, precum și cu crize aplastice tranzitorii la pacienții cu anemii hemolitice. La pacienții imunocompromiși, este asociat cu anemie cronică severă. În 1984, au fost raportate pentru prima dată hidropsul fetal și moartea fetală asociate cu parvovirusul B19. În mai puțin de 3% din cazuri, există riscul de moarte fetală din cauza infecției intrauterine.

Moartea fetală apare între una și 12 săptămâni după infecția maternă. Parvovirusul B19 este mai degrabă embriocid decât teratogen. Mecanismul prin care parvovirusul provoacă hidrops fetal și moarte fetală este necunoscut. Transmiterea are loc prin contact strâns cu secrețiile respiratorii și sanguine, aspect important de luat în considerare atunci când se utilizează hemoderivate, deoarece acest virus este termostabil și rezistent la căldură, solvenți și detergenți și se transmite vertical de la mamă la făt.

Intervalul așteptat pentru transmiterea virusului între cazuri este de șase până la unsprezece zile. Transmiterea verticală de la infecția maternă primară apare într-o treime din cazurile confirmate serologic. Studiile prospective sugerează că mai puțin de 10% din infecțiile materne primare provoacă moartea fetală și rareori malformații congenitale.

5. ETIOLOGIE

Parvovirusul B19 aparține familiei *Parvoviridae ,* care include două genuri la vertebrate: parvovirus și dependovirus, și un gen la nevertebrate: densovirus. Genul *Parvovirus* include alte parvovirusuri care afectează alte specii de animale; cu toate acestea, oamenii sunt singurele gazde cunoscute ale parvovirusului B19. Acest virus este foarte structurat, conținând o singură catenă de ADN încapsulată de două proteine structurale, una de 58 kDa și cealaltă de 77 kDa. S-a demonstrat că replicarea sa are loc în nucleul celulelor precursoare eritroide mature, atât *in vitro* , cât și *in vivo.* Infecția cu acest agent este considerată litică și provoacă o scădere a producției de eritrocite. Acest virus a fost descoperit în 1975 în Anglia în serul donatorilor sănătoși și s-a constatat că este serologic și morfologic indistinguibil de antigenul hepatitei B.

6. PATOGENIE

După expunerea la parvovirusul B19, primul episod, care include febră, stare generală de rău și mialgie, apare între zilele 8 și 11. Aceasta corespunde identificării virusului în sânge și distrugerii eritroblastelor din măduva osoasă. În schimb, erupția cutanată și artralgia apar între zilele 17 și 24, după ce viremia a scăzut, dar în momentul în care virusul este încă pozitiv, anticorpii IgM și IgG încep să crească.

La pacienții cu criză aplastică cauzată de parvovirusul B19, episodul durează 15 până la 20 de zile (comparativ cu 120 de zile la un individ normal). Selectivitatea pentru progenitorii eritrocitari a fost demonstrată direct în culturi celulare de măduvă osoasă, unde formarea eritroidelor este inhibată, dar nu și formarea coloniilor mieloide.

Patogeneza afectării fetale pare a fi similară cu cea observată la pacienții cu criză aplastică, la care eritrocitele au o durată de viață redusă. Eritrocitele din ficatul fetal prezintă semne ale infecției cu parvovirusul B19, inclusiv modificări histopatologice patognomonice, ADN viral și antigene. Cele mai importante manifestări legate de infecția cu parvovirusul B19 se bazează pe infectarea și liza precursorilor celulelor eritroide de către virus și perturbarea producției normale de globule roșii. La un individ cu hematopoieză normală, infecția cu parvovirusul B19 produce aplazie a globulelor roșii care este clinic inaparentă.

Leucopenia, limfopenia și trombocitopenia tranzitorie au fost raportate la gazde imunocompetente. La pacienții imunocompromiși, infecția cu parvovirusul B19 poate persista, provocând aplazie eritrocitară și, în consecință, anemie cronică. De asemenea, a fost observată neutropenie cronică.

7. FIZIOPATOLOGIE

Studiile secundare ale bolii la contactele din gospodării sugerează că perioada de incubație pentru eritemul infecțios și criza aplastică tranzitorie variază de la patru la 14 zile și, mai rar, de la 20 de zile. Într-un studiu efectuat pe voluntari, erupția cutanată a apărut la 17 până la 18 zile după inoculare.

Parvovirusul B19 a fost găsit în secrețiile respiratorii la pacienții viremici, sugerând că este un mecanism de transmitere; a fost găsit și în serul pacienților cu eritem infecțios.

Prezența anticorpilor IgG se corelează cu un risc scăzut de infecție și a fost constatată la voluntari inoculați experimental cu parvovirusul B19, unde unul din patru inoculați a prezentat dovezi serologice de infecție.

Virusul se transmite efectiv prin contactul cu o persoană infectată, iar în mod secundar, 50% dintre pacienții susceptibili dezvoltă eritem infecțios sau o criză aplastică tranzitorie. În școli, incidența eritemului infecțios poate varia de la 10% la 60%.

Virusul poate fi transmis prin contact direct de la persoană la persoană, prin fomite, parenteral prin transfuzie de sânge sau produse sanguine și vertical de la mamă la copil sau prin tatuaje.

S-a constatat că infecția cu parvovirusul B19 provoacă anemie fetală sau congenitală, avorturi spontane sau nașteri premature, ca urmare a unei infecții autolimitate, asimptomatice. În câteva cazuri, s-a suspectat că parvovirusul B19 provoacă malformații congenitale, iar această ipoteză a fost susținută de mai multe studii.

Infecția *in utero* este persistentă și caracterizată prin anemie severă, insuficiență cardiacă și deces. Afectarea sistemului circulator se datorează miocarditei fetale, care poate contribui la acumularea de lichide; poate fi, de asemenea, asociată cu moartea fetală intrauterină fără hidrops.

Incidența infecției primare cu parvovirusul B19 în timpul sarcinii a fost estimată la 1 până la 5%, iar transmiterea transplacentară ulterioară este de 24 până la 33%. Riscul de a dezvolta hidrops fetal în urma acestei infecții poate varia de la 0 la 24%, iar conform studiilor mai recente, media este scăzută, de 1 până la 1,6%.

La o femeie însărcinată cu infecție primară confirmată, riscul de a dezvolta o malformație este de 5 până la 10%. Hidropsul fetal neimun este rar: un caz la 3.000, iar în 20 până la 50% din aceste cazuri etiologia este necunoscută.

O meta-analiză a arătat că infecția cu parvovirusul B19 apare în 15 până la 20% din cazurile de hidrops fetal neimun, cu un interval mediu între infecția maternă și simptomele fetale de șase săptămâni. Implicarea fetală poate fi mai severă dacă apare între săptămânile 11 și 23 de gestație, ceea ce se corelează cu faza hepatică a activității hematopoietice.

Riscul de naștere a unui copil mort atribuibil infecției cu parvovirus cu infecție maternă documentată (IgM pozitiv *vs.* parvovirus B19) a fost constatat în Regatul Unit în mai puțin de 10% din cazuri. 174 de femei însărcinate cu anticorpi IgM pozitivi împotriva parvovirusului B19 au fost urmărite prospectiv până la naștere. Nașterea unui copil mort a avut loc în 30 de cazuri (17,2%); la 21 (19,1%) din cele 110 femei infectate între săptămânile 13 și 20; la una (6,3%) din cele 16 femei infectate după 20 de săptămâni; și la una din cele două femei pentru care momentul infecției nu a fost cunoscut. Nașterea unui copil mort a avut loc cel mai frecvent între săptămânile 10 și 20 de gestație. Nu toate nașterile de copil mort au rezultat din infecția cu parvovirusul B19. A fost găsit doar în 14 țesuturi fetale în care s-a efectuat testul ADN *împotriva* parvovirusului B19, inclusiv șase pozitive, două eronate și șase negative, concluzionând că doar la 9,8% din cele 174 de femei însărcinate infectate cu parvovirusul B19 pierderea fetală a fost legată de acest virus.

Incidența transmiterii virale intrauterine la făt a fost constatată la 51% (similar cu rezultatele altor studii) dintre mamele care au avut infecție cu parvovirus B19 în timpul sarcinii, indiferent dacă au prezentat sau nu simptome (artropatie, erupție cutanată etc.). Vârsta maternă nu a fost corelată direct cu transmiterea virală.

Prima dovadă convingătoare că parvovirusul B19 are efecte teratogene la om a fost prezentată în 1987. Într-un avort la 11 săptămâni de gestație , s-au constatat anomalii oculare, inclusiv microftalmie, afazie și modificări displazice ale corneei, scleroticei și corionului la un ochi. Există, de asemenea, rapoarte despre trei sugari care s-au născut vii cu anomalii severe ale sistemului nervos central.

La un alt sugar, artrogripoză a fost descoperită după ce mama s-a infectat la 24 de săptămâni de gestație. La 29 de săptămâni de gestație, studiile neuroimagistice au relevat polihidramnios, atrofie cerebrală, reducere cerebeloasă, probabilă disgenezie a corpului calos, mărire ventriculară și calcificare bilaterală a ganglionilor bazali și a talamusului. Acest lucru a fost descoperit prin testarea ADN-ului pentru parvovirusul B19 pe țesuturi de la sugar, care a decedat la vârsta de o săptămână. Într-un alt caz, în care mama a prezentat infecția la 18 săptămâni de gestație, sugarul a prezentat hipotonie neonatală, urmată de leziuni cerebrale și spasme infantile. Studiile neuroimagistice au relevat mărire ventriculară, calcificări periventriculare mici, displazie corticală cu pahigirie și polimicrogirie și hipodensitate periventriculară.

în alte studii efectuate pe copii născuți din mame care au avut infecție cu parvovirusul B19.

8. DIAGNOSTIC

Diagnosticele specifice ale infecției cu parvovirusul B19 pot fi puse prin detectarea anticorpilor B19, a proteinelor virale sau a ADN-ului. Microscopia electronică poate fi utilizată pentru identificarea particulelor virale.

Există trei antigene de suprafață disponibile pentru utilizare diagnostică: virus nativ recombinant cu ser sau țesut, antigene recombinant și peptide sintetice. Cel mai frecvent utilizat este virusul din serul persoanelor infectate în faza acută.

Cultivarea parvovirusului B19 este impracticabilă pentru diagnostic , deoarece virusul necesită precursori ai globulelor roșii pentru a produce infecția, iar aceștia sunt obținuți inițial din aspirate de măduvă osoasă de la voluntari umani.

Detectarea anticorpilor IgM împotriva parvovirusului B19 în ser indică o infecție acută; cu toate acestea, acesta poate rămâne pozitiv timp de până la 10 luni la unii pacienți. IgG se găsește la un sfert dintre copiii infectați *in utero* , dar nici IgA, nici IgM nu sunt prezente un an mai târziu. Sensibilitatea și specificitatea atât a IgG, cât și a IgM sunt mai mari de 90% în majoritatea rapoartelor.

ADN-ul viral a fost găsit la majoritatea pacienților cu anticorpi IgM pozitivi pentru parvovirusul B19 care au prezentat artropatie sau eritem infecțios și a fost detectabil timp de până la două până la trei luni de la debutul simptomelor.

Studiile histologice joacă un rol important în diagnosticul infecției cu parvovirusul B19 prin descoperirea caracteristică a incluziunilor intranucleare în celulele eritroide ale placentei sau țesuturilor fetale. Sensibilitatea nu este cunoscută cu precizie.

Cea mai fezabilă metodă de detectare a infecției la gazdele sănătoase este căutarea anticorpilor IgM specifici parvovirusului B19 în ser folosind imunofluorescența indirectă. Prezența lor confirmă infecția din ultimele luni și este detectabilă în până la 96% din cazuri până în a treia zi după debutul simptomelor de endocardită infecțioasă (IE) sau criză aplastică tranzitorie. Acești anticorpi încep să scadă la 30 până la 60 de zile de la debut și pot persista mai mult de șase luni. Prezența anticorpilor IgG specifici parvovirusului B19 este detectabilă până în a șaptea zi după debutul simptomelor și persistă ani de zile. Cea mai bună metodă de detectare a infecției cronice la pacienții imunocompromiși este demonstrarea virusului prin hibridizare a acidului nucleic sau reacție în lanț a polimerazei (PCR), dar aceste teste nu sunt disponibile în majoritatea laboratoarelor din Mexic.

Manifestările clinice ale infecției cu parvovirusul B19 în timpul sarcinii sunt similare cu cele observate la femeile neînsărcinate (boală exantematoasă sau artropatie), iar prezența anticorpilor IgM împotriva parvovirusului B19 stabilește diagnosticul de infecție acută. Prezența IgG și absența IgM indică o infecție anterioară și imunitate, iar absența ambelor (IgG și IgM) indică susceptibilitate la infecție.

Hidropsul sau anemia fetală cu anticorpi IgM împotriva parvovirusului B19 în serul matern oferă dovezi ale infecției intrauterine cu parvovirusul B19.

Anticorpii IgM împotriva parvovirusului B19 pot fi detectați prin imunotest în sângele fetal de la 18 săptămâni de gestație și

pot fi utilizați pentru diagnosticul prenatal al infecției cu specificitate foarte mare, dar sensibilitate foarte scăzută. Există unele raportări de infecție cu parvovirusul B19 confirmată prin detectarea ADN-ului viral și criterii histologice și numai în unele cazuri IgM este pozitiv. O modalitate mai sensibilă de a documenta infecția fetală este prin demonstrarea ADN-ului parvovirusului B19 în lichidul amniotic, sângele fetal sau țesuturile. PCR a fost utilizată de unii cercetători pentru diagnosticul prenatal al infecției intrauterine, dar nu există suficiente date pentru a demonstra sensibilitatea acesteia.

Se cunosc puține lucruri despre răspunsul imun al fătului și nou-născutului la infecția cu parvovirusul B19; prin urmare, combinarea testelor virale cu tehnicile serologice este recomandată pentru diagnosticul prenatal al infecției cu parvovirusul B19. Cea mai bună metodă de diagnosticare a infecției congenitale cu parvovirusul B19 nu a fost încă determinată. Cu toate acestea, prezența anticorpilor IgA *împotriva* parvovirusului B19 sau un test PCR pozitiv este asociat cu transmiterea intrauterină. În plus, mamele care au avut un test pozitiv pentru IgM la sfârșitul sarcinii au transmis mai frecvent virusul copiilor lor.

9. DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

Mononucleoza infecțioasă, infecția cu enterovirus.

10. COMPLICAȚII

Anemia cronică și criza aplastică, iar dacă infecția apare în timpul sarcinii, pot apărea hidrops fetal neimun sau pierderea fetală.

11. PROGNOZĂ

Din fericire, prognosticul infecției cu parvovirus B19 este bun în majoritatea cazurilor; cu toate acestea, dacă mama este infectată în ultimul trimestru de sarcină, există o probabilitate de până la 67% de infecție congenitală. Iar dacă infecția fetală apare între săptămânile 11 și 23 de gestație, problema poate fi mai severă pentru făt, deoarece aceasta coincide cu perioada de activitate hematopoietică hepatică.

12. TRATAMENT

Majoritatea infecțiilor cu parvovirus sunt asimptomatice sau autolimitative și nu necesită tratament. La pacienții cu prurit, trebuie utilizate doar produse simptomatice topice sau sistemice.

Tratamentul optim al femeilor însărcinate cu expunere sau infecție cu parvovirusul B19 nu este încă bine stabilit.

Tratarea femeilor susceptibile (fără detectarea specifică a anticorpilor IgG și IgM) este problematică deoarece persoana infectată are cea mai mare probabilitate de a transmite virusul în perioada prodromală, care apare înainte de apariția erupției cutanate. După apariția erupției cutanate, gestionarea femeii infectate este controversată. Au fost sugerate numeroase protocoale, dar niciunul nu a fost evaluat cu studii controlate. Ecografia fetală este sugerată la momentul diagnosticării pentru a detecta dezvoltarea hidropsului fetal; cu toate acestea, utilizarea sa de rutină nu este pe deplin justificată la toate femeile care testează pozitiv pentru parvovirusul B19 IgM în timpul sarcinii.

13. PREVENȚIE ȘI VACCINARE

Izolarea nou-născutului a fost sugerată în urma suspiciunii de infecție intrauterină, dar transmiterea la nou-născut nu a fost demonstrată. Prin urmare, CDC *(Centrele pentru Controlul și Prevenirea Bolilor)* și AAP *(Academia Americană de Pediatrie)* nu recomandă izolarea altor nou-născuți. Au fost efectuate studii și vizite restricționate la femeile însărcinate cu anticorpi IgG negativi împotriva parvovirusului B19; cu toate acestea, transmiterea ulterioară nu a fost determinată.

Nu există suficiente dovezi pentru a recomanda testarea pe scară largă; cu toate acestea, aceasta poate fi efectuată atât la copiii cu malformații, cât și la donatori înainte de transplant.

Parvovirusul B19 VP1/VP2 exprimat cu baculovirus gol induce anticorpi neutralizanți la animalele inoculate și a fost evaluat pentru imunogenitate la porci, șoareci și iepuri.

Prezența proteinei VP1 este importantă pentru inducerea proteinelor cu activitate de neutralizare a virusurilor.

14. IMUNIZARE

14.1 Activ

În prezent nu există niciun vaccin disponibil pentru a preveni infecția cu parvovirusul B19; cu toate acestea, au fost propuse linii celulare care exprimă proteinele capsidei parvovirusului B19.

14.2 Pasiv

Nu există studii pre-expunere sau post-expunere cu imunoglobulină ca profilaxie pentru a preveni infecția sau a modifica cursul bolii, dar este o opțiune atractivă de luat în considerare, deoarece dozele mari de imunoglobulină au fost benefice pentru pacienții cu infecție cronică cu parvovirus B19.

15. CONCLUZII

Deși incidența în Mexic este relativ scăzută în ceea ce privește prezența infecțiilor sau a modificărilor secundare parvovirusului B19, trebuie să fim vigilenți și să încercăm să efectuăm mai multe studii epidemiologice, în special la femeile însărcinate , care să ne permită să aprofundăm găsirea unor posibile soluții, atât în imunizarea pasivă, cât și în cea activă, pentru a reduce în viitor posibilitatea transmiterii acestui virus și consecințele sale la diferite vârste.

LITERATURĂ

Anderson LJ. Parvovirusul uman B19. *Pediatr Ann,* 1990;19,9:509-513.

Anderson LJ. Parvovirusuri umane. *J Infect Dis,* 1990;161:603-608.

Barriga AG, Castillo TN, Tapia JH. Infecția cu parvovirus B19 în Méxi co. *Rev Mex Patol Clín,* 1995;42:160-163.

Bell LM, Naides SJ, Stoffman P, Hodinka RL, Plotkin SA. Infecția cu parvovirus uman B19 în rândul membrilor personalului spitalicesc după contactul cu pacienți infectați. *N Engl J Med,* 1989;321:485-491.

Boyer SG, Boyer KM. Actualizare privind infecțiile TORCH la nou-născuți. *Newborn Infant Nurs Rev,* 2004.

Centrele pentru Controlul și Prevenirea Bolilor. Riscul asociat cu infecția cu parvovirusul uman B19. *MMWR,* 1989;38:81-97.

Chorba T, Coccia P, Holman RC, Tattersall P, Anderson LJ. Rolul virusului parvo B19 în criza aplastică și eritemul infecțios (a cincea boală). *J Infect Dis,* 1986;154,3:383-393.

Cossart YE, Field AM, Cant B, Widdows D. Parvovirus-like particules in human ser. *Lancet* , 1975;1:72-73.

Erdman DD, Usher MJ, Tsuo C, Caul EO, Gary GW, Kajigaya S, Young NS, Anderson LJ. Anticorpi și ADN specifici IgG, IgA și IgM împotriva parvovirusului uman B19 în probe de ser de la persoane cu eritem infecțios.

J Med Virol, 1991;35:110-115.

Heegaard ED, Brown KE. Parvovirus uman B19. *Clin Microbiol Rev* , 2002;15:485-505.

Koch WC, Harper JH, Barnstein B, Adler SP. Dovezi serologice și virologice - pentru transmiterea intrauterină frecventă a parvovirusului uman B19 cu o infecție maternă primară în timpul sarcinii. *Pediatr Infect Dis J* , 1998;17:489-494.

Torok TJ. Parvovirusul uman B19. En: Remington JS, Klein JO. Boli infecțioase ale fetușilor și nou-născuților. Ediția a 5-a. Philadelphia: WB Saunders, 2001:779-811.

White DO, Fenner FJ. Virusuri umane și virologie medicală. Ediția a 4-a. Parvoviridae. San Diego: Academic Press, Inc, 1994:285-293.

CAPÍTULO 57

Neumonie por estreptococo al grupului B

Dr. Gerardo del Carmen Palacios Saucedo

Conținut

- 1. Istoric
- 2. Definiţie
- 3. Sinonimie
- 4. Epidemiologie
- 5. Etiologie
- 6. Patogenie
- 7. Fiziopatologie
- 8. Tablou clinic
  - 8.1 Debutul bolii devreme
  - 8.2 Boala cu debut tardiv
- 9. Diagnostic
  - 9.1 Laborator
  - 9. Radiologic
  - 2 Clinic
  - 9. 9. Histopatologic
- 10. Diagnostic diferenţial
- 11. Complicații
- 12. Prognoză
- 13. Tratament
- 14. Prevenirea și vaccinarea
- 15. Concluzii
- Literatură

1. ISTORIE

Deși *streptococul* de grup B (GBS) sau *S. agalactiae* a fost descris de Nocard în 1880, acesta nu a fost asociat cauzal cu bolile umane până în 1938 și nu a fost recunoscut ca un agent patogen uman grav până în anii 1970. La acea vreme, era recunoscut de medicii veterinari doar ca una dintre principalele cauze ale mastitei bovine. În țările dezvoltate, enterobacteriile, în special *E. coli,* au devenit agenții patogeni predominanți care cauzează infecții grave la nou-născuți. Cu toate acestea, la sfârșitul anilor 1960 și începutul anilor 1970, a existat o creștere rapidă a frecvenței infecțiilor grave cu streptococ de grup B (GBS, *Streptococcus agalactiae)* la nou-născuți, care a depășit în cele din urmă E. *coli* ca cel mai frecvent agent etiologic al sepsisului neonatal. Deoarece această creștere nu a fost însoțită de o scădere a frecvenței cazurilor cauzate de enterobacterii, apariția GBS ca o cauză a patologiei neonatale a dus la o creștere netă a frecvenței infecțiilor severe la nou-născuți. De atunci, SGB a fost principala cauză a sepsisului neonatal în Statele Unite și în alte țări dezvoltate.

2. DEFINIŢIE

Pneumonia cauzată de SGB este procesul inflamator al țesutului pulmonar cauzat de prezența, multiplicarea și efectele patogene ale *Streptococcus agalactiae* .

3. SINONIMIE

Grupa B din clasificarea serologică a streptococilor conform Lancefield include un singur gen: *Streptococcus agalactiae* , cunoscut și sub numele de streptococ din grupa B.

4. EPIDEMIOLOGIE

De la apariția sa la începutul anilor 1970, SGB a fost cel mai frecvent agent cauzal al infecțiilor neonatale severe în țările dezvoltate și a fost izolat din tractul genital și intestinal inferior la 4,6% până la 41% dintre femeile însărcinate din aceste țări. Transmiterea verticală la nou-născuții născuți din mame colonizate cu SGB apare în 29% până la 85% din cazuri, cu o frecvență medie de 51%. Mai mulți factori perinatali par să joace un rol semnificativ în acest fenomen

. Cu toate acestea, frecvența bolii variază de la 0,7 la 3,7 la 1.000 de nașteri vii, cu o medie de 2 la 1.000, cu o rată medie a mortalității legate de infecția cu SGB de 5,8% în Statele Unite.

Informațiile despre SGB și relația sa cu morbiditatea și mortalitatea în țările în curs de dezvoltare sunt limitate. Într-un studiu longitudinal realizat de Anthony și colab. în 1978, s-a constatat că 18,4% dintre femeile de origine mexicană din Los Angeles, California, erau purtătoare de SGB. Primul studiu despre SGB în Mexic a fost publicat de Collado și Kreschmer în 1981, care au detectat colonizarea genitală cu SGB la 1,5% din 200 de femei însărcinate la prelevarea unei singure probe și la 4% după prelevarea de probe multiple.

Ulterior, o serie de studii efectuate în Mexic de Solórzano și colegii săi au demonstrat: 1) o rată de colonizare cervicovaginală de 10,3% într-un eșantion de 340 de femei însărcinate; 2) - implicarea semnificativă a SGB în infecțiile postpartum, reprezentând 12% din cazurile de endometrită postcezariană; 3) o rată a bolilor neonatale similară cu cea raportată în țările dezvoltate (1 la 1.500 de nașteri vii); 4) mortalitatea asociată cu SGB de șase ori mai mare decât cea raportată în Statele Unite (38,5%); și 5) serotipurile Ia și Ia/c ca tipuri predominante în Mexic. Alte două constatări interesante în aceste studii au fost o frecvență ridicată a tulpinilor netipabile (18,2%) și o frecvență scăzută a izolatelor de serotip III, cel mai frecvent serotip asociat cu boala perinatală. Pe baza rezultatelor acestor studii, incidența scăzută a bolii GBS neonatale în Mexic a fost atribuită frecvenței scăzute a izolatelor de serotip III și frecvenței ridicate a izolatelor netipabile.

Mai recent, Palacios și colegii săi, într-un studiu seroepidemiologic național care a inclus 2.669 de probe de ser din întreaga țară, au demonstrat că 90% dintre femeile de vârstă reproductivă au anticorpi împotriva antigenului grupului GBS, ceea ce sugerează că populația mexicană are o expunere ridicată și timpurie la GBS. Alte studii efectuate de același grup au demonstrat un rol semnificativ pentru serotipul III, care reprezintă 33% din izolate, atât din colonizare, cât și din boală, în Mexic; cu toate acestea, serotipul I rămâne cel mai frecvent (48%).

5. ETIOLOGIE

Streptococcus agalactiae , sau streptococul de grup B (GBS), este format din coci alfa-hemolitici Gram-pozitivi, pe plăci de agar-sânge, care sunt catalază-negativi. Odată izolați sub formă de colonii mici, alb-gri, alfa-hemolitice, aceștia sunt identificați prin testul CAMP (hemoliza alfa-lizinei *Staphylococcus aureus* , reprezentată ca o săgeată în culturile transversale), hidroliza pozitivă a hipuratului și aglutinarea cu latex. Streptococul de grup B a fost clasificat în opt serotipuri pe baza antigenului polizaharidic capsular și a câtorva antigeni proteici ai peretelui celular (Tabelul 57-1). Serotipurile implicate în infecția perinatală sunt I, II și III, serotipul III fiind cel mai frecvent atât în colonizare, cât și în boală.

6. PATOGENIE

Principalul determinant de virulență al SGB este polizaharida capsulară, iar dintre aceasta, componenta acidului sialic este principalul determinant de virulență și imunodeterminantul antigenului de tip. Polizaharida capsulară previne fagocitoza de către leucocitele polimorfonucleare în absența anticorpilor specifici de tip. Datorită rolului antifagocitar al polizaharidei capsulare SGB, anticorpii îndreptați împotriva acestei polizaharide au un efect protector împotriva dezvoltării bolii SGB la nou-născuți. În schimb, absența acestor anticorpi predispune un nou-născut colonizat la boala SGB severă. Alte produse ale SGB care contribuie la patogenitatea sa includ hialuronidaza, proteaza și C5a-peptidaza. În 1989, Musser și colab. au identificat, prin

I Cuadro 57-1. Clasificación serológica (serotipos) de estreptococo del grupo B *(Streptococcus agalactiae)*

Serotipo		Antígeno polisacárido		Antígenos proteicos	
Actual	Histórico	Mayor	Menor/compartido	Actual	Histórico
[redacted]					

ND: No determinado.

electroforeză multilocus enzimatică, o clonă cu virulență ridicată (HVC) care pare a fi responsabilă pentru majoritatea cazurilor de infecții severe cu SGB la nou-născuți. Acest HVC posedă mai multe caracteristici care îi conferă o virulență ridicată, cum ar fi niveluri ridicate de produse extracelulare precum antigenul de tip III, hialuronidază și protează. O caracteristică unică a izolatelor aparținând acestui HVC este incapacitatea lor de a crește la 40 ° C și în medii cu conținut ridicat de fosfat. Studii mai recente efectuate în Statele Unite și Japonia au demonstrat că în cadrul serotipului III de GBS există mai multe tipuri clonale, unele dintre ele extrem de virulente, în special tipul clonal numit RDP III-3. Acest tip clonal s-a dovedit a fi echivalent cu HVC identificat anterior de Musser și colab. Studiile efectuate în Mexic au demonstrat existența acestui CAV și, prin urmare, a tipului clonal RDP III-3, la o frecvență cuprinsă între 5 și 15%.

7. FIZIOPATOLOGIE

Din punct de vedere fiziopatologic, SGB poate infecta produsul gestației sau nou-născutul prin diferite căi (Tabelul 57-2), inclusiv:

A. Calea ascendentă. Aceasta este una dintre cele mai frecvente căi. La o femeie însărcinată colonizată în regiunea cervicovaginală, microorganismul urcă și ajunge în cavitatea amniotică și de acolo în tractul respirator al fătului. Se pare că prezența SGB în regiunea cervicovaginală, împreună cu unele dintre produsele sale toxice, poate induce ruptura membranelor fetale și activitatea uterină, ceea ce nu numai că duce la travaliu prematur, dar permite și microorganismului să ajungă la făt. De asemenea, s-a demonstrat că infecția ascendentă cu SGB poate apărea chiar și fără ruptura membranelor demonstrabilă clinic. Colonizarea cervicovaginală s-a dovedit a fi asociată cu un risc ridicat de boală SGB, care...

Tabelul 57-2. Căi de dobândire a infecției pulmonare cu streptococ de grup B

În sus
Transpartum
Hematogen-transplacentar
Prin contiguitate

nosocomială crește atunci când ruptura membranelor durează mai mult de 18 ore și când implică nașteri înainte de 36 de săptămâni de gestație.

B. În timpul nașterii. Aceasta este următoarea cale cea mai frecventă de infecție cu SGB. SGB colonizează căile respiratorii ale fătului pe măsură ce acesta trece prin canalul de naștere. Riscul de colonizare și infecție crește atunci când apare asfixia la naștere, în principal din cauza dimensiunii crescute a inoculului aspirat.

C. Calea hematogenă-transplacentară. O altă cale prin care SGB poate ajunge la făt este calea hematogenă prin placentă. O femeie însărcinată cu o infecție cu SGB, cum ar fi o infecție a tractului urinar, mastită, corioamniotită etc., poate dezvolta bacteriemie. Prin fluxul sanguin, - SGB ajunge și traversează bariera placentară, infectând astfel fătul.

D. Prin contiguitate. Acesta este un eveniment rar în care SGB infectează produsul din procese infecțioase contigue , cum ar fi infecția anexelor (salpingită, boală inflamatorie pelvină etc.) și corioamniotita.

E. Achiziție nosocomială. Au fost raportate numeroase cazuri de transmitere nosocomială a sindromului Guillain-Barré (SGB). În aceste cazuri, vectorul este de obicei reprezentat de mâinile personalului spitalicesc sau de mama însăși (Tabelul 57-2).

În cazul pneumoniei GBS, căile prin care microorganismul ajunge cel mai frecvent la plămânul nou-născutului implicat par a fi calea ascendentă și achiziționarea în momentul nașterii.

8. TABLOUL CLINIC

Boala neonatală de Guillain-Barré (SGB) este clasificată, în funcție de vârsta de debut a manifestărilor clinice, ca boală cu debut precoce și boală cu debut tardiv. Există diferențe între aceste două forme de boală neonatală de SGB în ceea ce privește antecedentele materne și obstetricale, tabloul clinic și mortalitatea (Tabelul 57-3).

8.1 Boala cu debut precoce

În această formă a bolii, nou-născutul începe să prezinte manifestări clinice în primele șapte zile de viață, de obicei în primele 24 de ore. Istoricul obstetrical anormal este frecvent, inclusiv ruptura prematură a membranelor, nașterea dificilă, travaliul prelungit, asfixia la naștere etc., precum și antecedente de infecție maternă, cum ar fi infecția tractului urinar, cervicovaginita etc. Calea de infecție este de obicei ascendentă sau transpartum, cu multipli factori obstetricali care cresc riscul de transmitere la nou-născut. Mai rar, poate fi dobândită și pe cale hematogenă sau transplacentară. Serotipurile predominante în această formă a bolii sunt serotipul I, urmat de tipul III. Deoarece acești nou-născuți se nasc frecvent grav infectați, mortalitatea în cazurile de boală cu debut precoce este ridicată, depășind 50% (Tabelul 57-3).

Din punct de vedere clinic, cea mai frecventă prezentare în mai frecventă manifestare clinică este meningita.

Cuadro 57-3. Características epidemiológicas, microbiológicas y clínicas de la enfermedad temprana y tardía causada por estreptococo del grupo B (EGB)

	Enfermedad de inicio temprano	*Enfermedad de inicio tardío*
Edad de inicio	<7 días (24 horas)	>7 días, 3 meses
Factores obstétricos[1]	Frecuentes (>60%)	Raros
Infecciones maternas[2]	Frecuentes	Raros
Pretérmino/bajo peso[3]	Frecuente	Raro
Vía de transmisión	Transplacentaria, ascendente o transparto	Transparto o ascendente
Serotipos más frecuentes	Ia, Ib, Ic, III	III (>90%)
Presentación clínica	Neumonía y sepsis	Meningitis
Mortalidad	=50%	<30%

[1] Rotura prematura de membranas fetales, trabajo de parto prolongado, asfixia al nacimiento, etc.
[2] Infección urinaria, cervicovaginitis, etc.
[3] Recién nacido prematuro o con bajo peso al nacer.

SGB cu debut precoce este pneumonia , adesea însoțită de sepsis, deoarece apare la nou-născuți. Peste 60% dintre pacienți prezintă simptome respiratorii, cum ar fi bradipneea și perioadele de apnee. Tabloul clinic și radiologic poate fi confundat cu sindromul de detresă respiratorie (SDR) cauzat de membranele hialine, sindromul de aspirație de meconiu sau pneumonia cauzată de orice altă etiologie bacteriană. O asociere între pneumonia SGB și SDR cauzată de membranele hialine a fost demonstrată în peste 40% din cazuri. Cu toate acestea, acești pacienți sunt în stare critică, prezintă hepatosplenomegalie, necesită adesea suport ventilator și au o evoluție clinică care se deteriorează rapid, ducând la șoc și complicațiile ulterioare. Barotrauma este frecventă la acești pacienți, chiar și atunci când se utilizează presiuni medii ale căilor respiratorii adecvate pentru greutatea și vârsta pacientului. 30% dintre nou-născuții cu boală cu debut precoce dezvoltă meningoencefalită, care agravează prognosticul și crește mortalitatea până la 60%.

8.2 Boala cu debut tardiv

În această formă, nou-născuții încep să prezinte manifestări clinice după șapte zile de viață și, de obicei, în primele trei luni; deși au fost descrise cazuri până la șase luni, cel mai frecvent începe în primele trei săptămâni de viață. Factorii obstetricali și materni anormali care cresc riscul de infecție la nou-născuți sunt rari.

Streptococul de grup B ajunge la nou-născut prin colonizare în timpul trecerii prin canalul de naștere sau prin transmitere ascendentă, cu sau fără ruptură a membranelor detectabilă clinic. Infecția nosocomială este, în general, și cu debut tardiv. Serotipul cel mai frecvent implicat în infecția cu debut tardiv este serotipul III, reprezentând peste 90% din cazuri în țările dezvoltate. Cea

Mortalitatea în această formă de boală indusă de SGB este mai mică în raport cu cea care apare în boala cu debut precoce și mediu, dar cu o posibilitate mai mare de a lăsa sechele permanente datorită frecvenței ridicate de prezentare sub formă de meningită (Tabelul 57-3).

9. DIAGNOSTIC

9.1 Laborator

Probabilitatea stabilirii unui diagnostic etiologic definitiv crește dacă se prelevează culturi din niveluri diferite , cele mai utile fiind hemocultura, cultura din lichidul cefalorahidian (LCR) și cultura din secrețiile respiratorii. La sugarii mamelor despre care se știe că sunt colonizate, este util să se efectueze culturi din faringe, ombilic, canalul auditiv și rect, deoarece izolarea din cel puțin două dintre aceste situsuri indică faptul că copilul este puternic colonizat și, prin urmare, are un risc de până la 10 ori mai mare de a dezvolta boală severă de Guillain-Barré (SGB). Acești sugari puternic colonizați sunt candidați pentru profilaxie cu penicilină, ampicilină sau amoxicilină. SGB crește ușor pe oricare dintre mediile de cultură utilizate în mod obișnuit, dar șansele de recuperare cresc odată cu utilizarea agarului sânge 5% sau 10% suplimentat cu mediu Todd-Hewitt. Atunci când se prelevează probe din locuri puternic contaminate sau din locuri cu floră polimicrobiană, se recomandă utilizarea bulionului Todd-Hewitt suplimentat cu gentamicină la 8 µg/ml și acid nalidixic la 15 µg/ml pentru cultură. Pe plăcile de agar cu sânge, coloniile de GBS sunt mici, alb-cenușii și beta-hemolitice. Identificarea definitivă a acestor izolate se face folosind testul CAMP (GBS sunt CAMP-pozitive) și testul de aglutinare cu latex.

Alte teste suplimentare pentru identificarea sa includ - hidroliza hipuratului, creșterea în clorură de sodiu și rezistența la

bacitracină. La pacienții cu meningită sau dacă se suspectează meningita, diagnosticul etiologic poate fi stabilit prin efectuarea testului de aglutinare cu latex sau coaglutinare direct pe proba de LCR, care au sensibilitate și specificitate ridicate chiar și atunci când bacteriile nu mai sunt viabile.

9.2 Radiologic

Tabloul radiologic este foarte variabil. Poate corespunde modelului tipic al pneumoniei bacteriene cu un model de tip alveolar cu bronhogramă aeriană; cu toate acestea, imaginea poate fi imposibil de distins de cea a sindromului de detresă respiratorie datorat membranelor hialine, sindromului de aspirație de meconiu sau tahipneei nou-născutului (fig. 57-1 și 57-2).

9.3 Clinic

Deși este dificil să se stabilească un diagnostic etiologic bazat exclusiv pe tabloul clinic, posibilitatea implicării SGB trebuie luată în considerare la toți nou-născuții cu sepsis . Diagnosticul diferențial trebuie făcut cu [boală nespecificată].

Fig. 57-1. Radiografie toracică antero-post-post a unui sugar care prezintă o opacitate apicală fără bronhogramă cu aer în segmentul median al lobului inferior drept. Pleura care înconjoară lobul superior drept este îngroșată și neregulată. Diagnosticul radiologic a fost pneumonie apicală dreaptă cu pleurită.

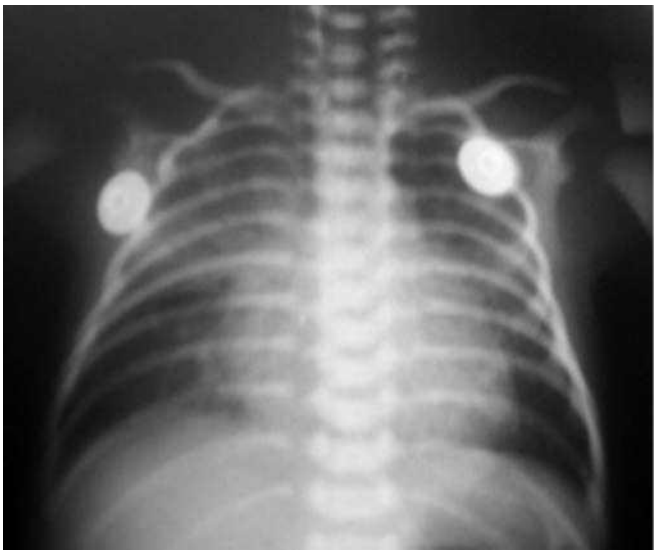


Fig. 57-2. Opacitate slab delimitată cu bronhografie cu aer în segmentele anterior și posterior ale lobului superior drept și în segmentul anterior al lobului superior stâng. Diagnosticul radiologic a fost pneumonie neonatală de tip alveolar.

membrane hialine, sindrom de aspirație de meconiu și tahipnee a nou-născutului.

9.4 Histopatologic

Obținerea unei probe de țesut pentru diagnosticarea pneumoniei cu sindrom Guillain-Barré este excepțională. Cu toate acestea, atunci când este disponibilă, examinarea macroscopică poate dezvălui zone unice sau multiple de consolidare, revărsat pleural, pleurezie etc. Examinarea histologică, la rândul ei, poate evidenția umplerea alveolară cu exudat inflamator, iar microorganismele pot fi sau nu observate (Fig. 57-3 și 57-4; vezi insertul color).

10. DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

Așa cum s-a menționat anterior, infecția cu SGB trebuie suspectată la orice nou-născut cu pneumonie, sepsis sau meningită . În cazurile de pneumonie SGB, trebuie stabilit un diagnostic diferențial cu sindromul de detresă respiratorie (SDR) secundar bolii membranei hialine, sindromului de aspirație de meconiu și tahipneei tranzitorii a nou-născutului.

11. COMPLICAȚII

Nou-născuții cu pneumonie prezintă adesea sepsis, așadar complicațiile pneumoniei GBS includ toate complicațiile sepsisului: sepsis sever, șoc, insuficiență multiplă de organe etc. O altă complicație, deși rară la nou-născuți, este răspândirea procesului infecțios în spațiul pleural cu formarea de revărsat sau empiem parapneumonic.

12. PROGNOZĂ

Deoarece boala cu debut precoce implică frecvent nou-născuți grav infectați, mortalitatea este ridicată, depășind 50%. Cea mai

frecventă manifestare clinică în această formă este pneumonia. La nou-născuții cu boală cu debut precoce care dezvoltă meningoencefalită, mortalitatea crește la 60%. Rata generală a mortalității pentru boala cu debut precoce este de 55%. Mortalitatea pentru boala cu debut tardiv este mai mică (<30%), dar probabilitatea apariției sechelelor este mai mare (Tabelul 57-2).

13. TRATAMENT

Deși recent au fost raportate izolate de SGB rezistente la mai multe medicamente, inclusiv eritromicină și clindamicină, SGB este de obicei sensibil la majoritatea antibioticelor. Penicilina G este antibioticul de elecție pentru tratarea infecțiilor cu SGB și este utilizată în combinație cu un aminoglicozid pentru infecțiile severe cauzate de acest microorganism. Tratamentul de elecție pentru un nou-născut sau sugar cu pneumonie SGB este, prin urmare, penicilina sau ampicilina combinate cu un aminoglicozid, în general amikacină sau gentamicină. Rapoartele recente privind rezistența crescută a SGB la eritromicină și clindamicină (16% și, respectiv, 15%) nu numai că fac recomandabilă determinarea sensibilității izolatelor de SGB, dar complică și alegerea profilaxiei antibiotice la femeile gravide alergice la beta-lactamice. În cazurile de alergie la penicilină la aceste femei, cefazolina sau cefalotina sunt alternative recomandate (vezi secțiunea Prevenire și vaccinare). Totuși, în infecțiile severe cu SGB, unde nu se pot utiliza beta-lactamice, eritromicina sau clindamicina rămân alternativele de elecție, iar vancomicina este recomandată numai în cazurile de rezistență la aceste antibiotice.

14. PREVENȚIE ȘI VACCINARE

Deoarece dezvoltarea vaccinurilor imunogene este încă în faza experimentală și nu sunt încă disponibile pentru utilizare clinică, singura măsură dovedită și disponibilă în prezent pentru prevenirea infecției neonatale cu SGB este chimioprofilaxia intrapartum la femeile însărcinate colonizate cu SGB sau cu factori de risc pentru infecția nou-născutului. De la primul studiu prospectiv randomizat care a demonstrat eficacitatea profilaxiei intrapartum la femeile purtătoare de SGB cu factori de risc, publicat în 1986, dezbaterea privind profilaxia selectivă *versus* universală continuă. În plus, provocările practice ale dezvoltării și implementării unui program de profilaxie au limitat utilizarea pe scară largă a acestei măsuri profilactice timp de ani de zile. În ultimii ani, numeroase spitale din Europa, Statele Unite, Canada și Australia au implementat programe de profilaxie bazate pe diverse strategii. Toate studiile care evaluează profilaxia intrapartum au demonstrat o scădere semnificativă a cazurilor de sepsis neonatal cu SGB. Recomandările CDC includ două strategii posibile pentru prevenirea infecției neonatale cu SGB: 1) efectuarea culturilor rectale și vaginale între săptămânile 35 și 37 de gestație și administrarea profilaxiei intrapartum la toate femeile cu culturi pozitive pentru SGB; 2) administrarea profilaxiei, fără cultură, tuturor femeilor însărcinate cu factori de risc. Cu toate acestea, publicații recente au demonstrat o eficacitate mai mare a strategiei bazate pe colonizare și s-a estimat că strategiile de prevenție bazate pe cultură previn peste 90% din cazurile de infecție neonatală cu SGB, în timp ce strategiile bazate pe factori de risc previn doar 50% până la 60%. Profilaxia bazată pe factori de risc ar trebui limitată la cazurile în care rezultatele culturilor sunt necunoscute la momentul nașterii. Este de subliniat faptul că, pentru ca profilaxia să fie eficientă, administrarea antibioticelor trebuie să înceapă cu cel puțin patru ore înainte de naștere, deoarece s-a demonstrat că, cu cât intervalul dintre începutul profilaxiei și sfârșitul travaliului este mai scurt, cu atât eficacitatea preventivă este mai mică. În ceea ce privește Mexicul, se poate afirma că SGB joacă un rol în etiologia infecției neonatale, că 10 până la 14% dintre femeile de vârstă reproductivă sunt colonizate și că acestea transmit SGB nou-născuților lor cu o rată de 1 la 1.500. În ciuda acestui fapt, datele disponibile până în prezent nu permit recomandarea pe scară largă a chimioprofilaxiei intrapartum în Mexic și America Latină până la efectuarea unor studii suplimentare pentru a evalua rolul SGB în colonizarea maternă și infecția perinatală.

15. CONCLUZII

Timp de peste 30 de ani, SGB a fost cea mai frecventă cauză de infecție bacteriană severă la nou-născuți în țările dezvoltate, în ciuda măsurilor bine stabilite de prevenire a bolii cu debut precoce prin utilizarea chimioprofilaxiei intrapartum în aceste țări.

Deși SGB nu pare a fi un agent patogen major în stadiul neonatal în Mexic și în alte țări, acesta ar trebui considerat al doilea agent etiologic cel mai frecvent al infecțiilor grave la nou-născuți, inclusiv pneumonia neonatală, pe locul doi după enterobacterii.

Între 10 și 14% dintre femeile mexicane sunt colonizate cu SGB la nivel cervicovaginal, existând riscul transmiterii la nou-născut.

Cele mai frecvente serotipuri implicate în colonizare și infecție în Mexic sunt I și III.

Clone virulente de GBS identificate în alte țări au fost identificate în Mexic în 5 până la 15% din izolate.

Cea mai frecventă manifestare clinică în boala GBS cu debut precoce (debut în primele șapte zile de viață) este pneumonia cu sepsis, iar în cazurile de debut tardiv (după șapte zile de viață) este meningita.

În boala cu debut precoce, istoricul obstetrical și matern anormal este frecvent.

Pentru diagnosticul etiologic al bolii Guillain-Barré neonatale, sunt utile hemoculturile, cultura LCR și secrețiile respiratorii; iar în cazurile de meningită, aglutinarea cu latex sau coaglutinarea în LCR.

Tabloul radiologic al pneumoniei neonatale cauzate de sindromul de Guillain-Barré (SGB) poate corespunde cu cel al unei pneumonii alveolare tipice, dar poate fi, de asemenea, imposibil de distins de cel al sindromului membranei hialine, sindromului de aspirație de meconiu și tahipneei nou-născutului.

Tratamentul de elecție pentru pneumonia cu sindrom de Guillain-Barré este penicilina sau ampicilina plus un aminoglicozid.

LITERATURĂ

Andreu A, Sanfeliu I, Viñas L, *et al.* Scăderea incidenței sepsisului perinatal - cauzat de streptococul de grup B (Barcelona 1994-2001). Relația cu politicile profilactice. *Enferm InfeccMicrobiol Clin,* 2003;21:174-179.

Baker CJ, Edwards MS. Infecții *cu streptococi de grup B.* În: Remington JS, Klein JO, eds. Boli infecțioase ale fătului și nou-născutului. Ediția a 4-a. Philadelphia: W.B. Saunders, 1995:980-1054.

Centrele pentru Controlul și Prevenirea Bolilor. Politici spitalicești pentru prevenirea bolii streptococice perinatale de grup B. SUA, 1999. *MMWR,* 2000;49:936-940.

De Cueto M, De la Rosa M. Prevenirea infecțiilor neonatale cu *Streptococcus*

agalactiae. Un subiect consolidat. *Enferm Infecc Microbiol Clín* , 2003;21:171-173.

De Cueto M, Sánchez MJ, Moltó L, Miranda JA, Herruzo AJ, Ruiz Bravo A, *et al.* Eficacitatea unui program universal de screening pentru prevenirea bolii streptococice de grup B neonatale. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* , 1995;14:810-812.

Fleming KE, Bohnsack JF, Palacios GC *și alții.* Echivalența clonotipurilor cu virulență ridicată ale *Streptococcus agalactiae* (GBS) din serotipul III grup B. *J Med Microbiol,* 2004;53:505-508.

Helmig R, Uldbjerg N, Boris J *și alții.* Analiza clonală a *Streptococcus agalactiae izolat* de la sugari cu sepsis sau meningită neonatală și mamele acestora, precum și de la femei însărcinate sănătoase. *J Infect Dis,* 1993;168: 904-909.

Jones N, Bohnsack JF, Takahashi S, *et al* . Sistem de tipizare a secvențelor multilocus pentru *Streptococcus* din grupa B. *J Clin Microbiol* , 2003;41:2530-2536.

Mattingly SJ, Maurer JJ, Eskew EK *și colab.* Identificarea unei clone de *Streptococcus agalactiae de serotip III cu virulență ridicată* prin caracteristicile de creștere la 40°C. *J Clin Microbiol,* 1990;28:1676-1677.

Musser JM, Mattingly SJ, Quentin R, *și alții.* Identificarea unei clone cu virulență ridicată de *Streptococcus agalactiae de tip III* (*Streptococcus de grup B)* care cauzează boli neonatale invazive. *Proc Natl Acad Sci,* 1989;4731-4735.

Palacios GC, Eskew EK, Solorzano F *și alții.* Capacitatea scăzută de sinteză a antigenului specific tipului explică prevalența ridicată a tulpinilor netipabile de streptococi de grup B în Mexic. *J Clin Microbiol,* 1997;35:2923-2926.

Palacios GC, Eskew EK, Solorzano F *și colab.* Identificarea clonei cu virulență ridicată a streptococilor din grupa B în izolate mexicane prin caracteristicile de creștere la 40°C. *Curr Microbiol,* 1999;38:126-131.

Palacios GC, Gonzalez MN, Beltran M, Arredondo JL, Torres J, Solorzano F. O clonă cu virulență ridicată a streptococilor din grupa B, incapabilă să crească la temperaturi ridicate, este prezentă și în alte serotipuri decât tipul III. *Curr Microbiol,* 2007;54:42-47.

Palacios GC, Gonzalez MN, Beltran M, Arredondo JL, Torres J, Solorzano F. Serotipuri a 286 de streptococi de grup B izolați de la purtători asimptomatici și cazuri de boli invazive în Mexic. *RevLatinoam Microbiol,* 2005;47:21-24.

Palacios GC, Timmons BC, Eskew EK *și alții.* Identificarea clonei cu conținut ridicat de virus a streptococilor din grupa B utilizând o sondă care conține o presupusă genă a aldolazei. *Curr Microbiol,* 2003;47:319-322.

Palacios-Saucedo G, Caltenco-Serrano R, Torres-López J, *et al.* Expunerea la streptococul de grup B la femeile mexicane de vârstă reproductivă . *Salud Púb Mex,* 2002;44:50-56.

Palacios-Saucedo GC. Neumonie. En: González-Saldaña N, Saltigeral-Simental P, Macías-Parra M, eds. Infectologie neonatala. México: Editorial - Trillas, 1997:62-72.

Quentin R, Huet H, Wang F *și colab.* Caracterizarea tulpinilor de *Streptococcus agalactiae prin* genotip și serotip enzimatic multilocus: Identificarea mai multor familii de clone virulente care cauzează boli neonatale invazive. *J Clin Microbiol,* 1995;33:2576-2581.

Schrag SJ, Zywicki S, Farley MM, Reingold AL, Harrison LH, Lefkowitz LB. Boala streptococică de grup B în era profilaxiei antibiotice intrapartum . *N Engl J Med,* 2000;342:15-20.

Streptococ grupa B. *Lancet,* 1999;90:353:51-56.

Schuchat A. Boala streptococică de grup B neonatală: screening și prevenire . *N Engl J Med,* 2000;343:209-210.

Solorzano-Santos F, Diaz-Ramos RD, Arredondo-Garcia JL. Boli cauzate de - *streptococul* de grup B în Mexic. *Pediatr Infect Dis J,* 1990;9:66.

Solorzano-Santos F, Echaniz-Aviles G, Conde-Gonzalez CJ, *și alții. Infecția* cervicală genitală cu streptococi de grup B la femeile însărcinate mexicane. *J Infect Dis* , 1989;159:1003-1004.

Solórzano-Santos F, Miranda-Novales MG. Infecții cu streptococ din grupa B. În: González-Saldaña N, Saltigeral-Simental P, Macías-Parra M, eds. Boli Infecțioase Neonatale. Mexic: Editorial Trillas, 1997:250-255 .

Takahashi S, Adderson EE, Nagano Y, *et al.* Identificarea unui grup de streptococi de tip III invazivi din grupa B, încapsulați în mare măsură și înrudiți genetic. *J Infect Dis,* 1998;177:1116-1119.

Villaseñor-Sierra A, Morales-Velázquez P, Palacios-Saucedo G, Solórzano-Santos F. Prevalența *Streptococcus agalactiae* serotip III la femeile gravide. *Ginecol Obstet Méx,* 2004;72:103-108.

CAPÍTULO 58

Pneumonia cauzată de *Listeria monocytogenes*

Dr. Mabel González Alemán

Conținut

- 1. Istorie
- 2. Definiţie
- 3. Sinonimie
- 4. Epidemiologie
- 5. Etiologie
- 6. Patogenie
- 7. Fiziopatologie
- 8. Diagnostic
  - 8.1 Radiologic
  - 8.2 Clinic
  - 8.3 Patologie
- 9. Diagnostic diferenţial
- 10. Complicații
- 11. Prognoză
- 12. Tratament
- 13. Concluzii
- Literatură

1. ISTORIE

Listeria monocytogenes (LM) a fost izolată în 1926 ca - microorganism responsabil pentru mononucleoza la iepuri și cobai. Zece ani mai târziu, agentul a fost considerat o cauză a infecției perinatale, iar invazivitatea sa este acum recunoscută, în special la nou-născuți, femei însărcinate, vârstnici și persoane imunocompromise.

2. DEFINIŢIE

Pneumonia este definită ca o inflamație infecțioasă a parenchimului pulmonar, care afectează alveolele, bronhiolele terminale, bronhiolele respiratorii și spațiul interstițial înconjurător. La nou-născuți și sugari mici, se prezintă cu afectare alveolară difuză, definită ca bronhopneumonie. *Listeria monocytogenes* este o cauză frecventă a pneumoniei neonatale cu debut precoce.

3. SINONIMIE

Tabloul clinic al listeriozei generalizate dobândite in utero, care se manifestă la naștere, este cunoscut sub numele de granulomatoză septică a sugarului. În cursul acestei boli se poate dezvolta afectare pulmonară.

4. EPIDEMIOLOGIE

Listerioza este o boală infecțioasă bacteriană rară, sporadică. Rapoartele din literatura de specialitate arată o incidență de 0,7 la 100.000 de locuitori pe an în populația generală. Cu toate acestea, anumite tipuri de pacienți sunt deosebit de susceptibili, inclusiv persoanele imunocompromise, pacienții cu boală renală cronică care efectuează dializă, pacienții cu transplant, diabeticii și pacienții cu SIDA.

Femeile însărcinate sunt deosebit de susceptibile la acest tip de infecție, cu o incidență de 12 la 100.000 de locuitori pe an; adică de 17 ori mai mare decât cea raportată în populația generală.

Sarcina evoluează de obicei normal, dar rata mortalității la nou-născuți este de 30% și de până la 50% atunci când boala apare în primele patru zile de viață. O femeie poate pierde sarcina în orice moment al sarcinii , dar cel mai frecvent se întâmplă în a doua jumătate a acesteia.

Rezervor

Principalul rezervor se găsește în solul, apa, noroiul și cerealele contaminate. Alte tipuri de contaminare includ animale domestice sau sălbatice , păsări de curte și oameni.

Mod de transmisie

Transmiterea infecțiilor neonatale are loc de la mamă la făt in utero sau în timpul trecerii printr-un canal de naștere contaminat. Au apărut focare rare în creșe, atribuite utilizării echipamentelor și materialelor contaminate.

Perioada de transmisie

Variază de la trei la 70 de zile, cu o medie acceptată de trei săptămâni.

Perioada de transmisibilitate

Mamele nou-născuților pot răspândi agentul infecțios prin secrețiile vaginale și urină între șapte și zece zile după naștere.

5. ETIOLOGIE

Listeria monocytogenes este un bacil mic, aerob, motil, Gram-pozitiv, care produce o mică zonă de hemoliză pe plăcile de agar-sânge, care nu se extinde dincolo de granița coloniei. Doar patru din cele șapte specii sunt patogene pentru oameni. Multe infecții sunt cauzate de trei serotipuri: 1a, 1b și 4b; acesta din urmă este responsabil pentru majoritatea focarelor de listerioză. În specimenele clinice, organismul poate fi Gram-variabil și poate adopta forme cocoide, diplococice sau difteroide, ceea ce duce la confuzie în timpul identificării. Poate tolera temperaturi foarte scăzute, pH ridicat și concentrații mari de sare, permițându-i să se reproducă în sol, apă, canalizare, gunoi de grajd, hrană pentru animale și alimente refrigerate contaminate. Poate supraviețui timp de mai multe luni în sol, dar este eliminat prin antiseptice și pasteurizare.

6. PATOGENIE

Virulența *L. monocytogenes* se datorează multor factori, inclusiv componentelor antifagocitare ale peretelui celular, unui mucopolisaharid capsular și produselor solubile excretate în timpul creșterii bacteriene. Unul dintre aceste produse este hemolizina, care perturbă membrana fagolizozomilor și promovează creșterea microorganismelor în citoplasma celulelor infectate.

7. FIZIOPATOLOGIE

Plămânii sunt organul cel mai frecvent implicat în infecțiile care se dezvoltă în primele 24 de ore de viață. Nouăzeci la sută din infecțiile fatale sunt însoțite de compromiterea respirației. Sugarii pot fi infectați *in utero* în timpul fazei bacteriemice a mamei. Infecția sistemică apare adesea după ingerarea de alimente contaminate cu *L. monocytogenes* ; agentul traversează bariera mucoasă intestinală și, odată ajuns în fluxul sanguin , se disemineză în orice loc din corp, deși are o predilecție puternică pentru sistemul nervos central și placentă. În timp ce circulă, bacteriile se integrează în citoplasma macrofagelor și a altor celule plasmatice, unde cresc rapid și se divid la fiecare oră.

Odată ce placenta este infectată, fătul se infectează *in uter* și poate provoca naștere prematură sau moartea fetală.

A fost descrisă și infecția ascendentă. Colonizarea fecală și vaginală asimptomatică la femeile însărcinate poate provoca boli neonatale, iar calea de infecție este de obicei ascendentă, asociată cu ruptura membranelor, în general pentru mai mult de 24 de ore, dar poate apărea și cu membrane intacte dacă nou-născutul se contaminează în timpul trecerii prin canalul de naștere. Cealaltă formă frecventă de infecție a tractului respirator este nosocomială la nou-născuții spitalizați, în special la prematuri.

8. DIAGNOSTIC

Diagnosticul este confirmat prin identificarea bacilului în fluide și țesuturi în mod normal sterile, cum ar fi sângele, lichidul amniotic, aspiratul bronhoalveolar și lichidul pleural.

Lichidul amniotic

Amniocenteza este recomandată femeilor însărcinate cu semne clinice de corioamnionită pentru confirmarea diagnosticului. Aceasta trebuie efectuată prompt dacă mișcările fetale și activitatea respiratorie sunt diminuate sau absente pe profilul biofizic. Un rezultat pozitiv la bacteriile gram-pozitive ar fi suficient pentru a iniția tratamentul.

Hemoculturi

Hemoculturile pozitive în prezența unei radiografii toracice anormale confirmă diagnosticul. *Acesta* poate fi izolat cu ușurință din probe corporale, de obicei sterile. Aceste probe trebuie trimise la laborator și procesate cât mai curând posibil sau, în caz contrar, depozitate la 4°C timp de maximum 48 de ore.

Culturi de secreții ale căilor respiratorii

La nou-născuți, culturile de secreții ale căilor respiratorii pot ajuta la identificarea agentului cauzal atunci când sunt efectuate prin aspirație traheală precoce (în primele ore de viață). Examinarea histologică a placentei poate dezvălui microabcese, iar bacili pot fi găsiți în granuloamele placentare.

Serologie

Are o valoare redusă, deoarece *Listeria* are antigene în comun cu alte bacterii.

Hemoleucogramă

Poate prezenta leucocitoză sau leucopenie și o deplasare spre stânga. Dincolo de prima săptămână de viață, modificările hemoleucogramei sunt mai specifice infecției.

Proteina C reactivă (CRP) este un reactant de fază acută timpurie. Sintetizată de ficat, aceasta crește în șase până la șapte ore de la un stimul inflamator. Deoarece infecția este cea mai frecventă cauză a inflamației la nou-născuți, nivelul crescut de CRP este un marker util al sepsisului neonatal. Astfel, este crescut (>0,8 mg/dl) la 85% dintre nou-născuții cu boli bacteriene severe.

8.1 Radiologic

O radiografie toracică poate dezvălui zone de infiltrare pulmonară, consolidare, revărsate pleurale sau ambele . Cu toate

Ofer un model bun pentru monitorizarea stării septice și evaluarea eficacității tratamentului.

acestea, se observă frecvent atelectazie și bronhografii cu aer, imposibil de distins de boala membranei hialine. Ecografia este sugerată acolo unde ascita este frecventă.

8.2 Clinic

L. monocytogenes la femeile însărcinate provoacă o afecțiune asemănătoare gripei de intensitate ușoară sau este asimptomatică, dar apare bacteriemia care infectează placenta și apoi fătul.

Aceasta poate provoca avort spontan, naștere prematură, - sepsis neonatal sau pneumonie cu abcese sau granuloame.

Infecția respiratorie se manifestă frecvent ca bronhopneumonie, care provoacă sindrom de detresă respiratorie după naștere și este asociată cu letargie, apnee, mormăieli, cianoză, tahicardie și perfuzie deficitară, care poate evolua spre șoc septic. Unii nou-născuți pot dezvolta hipertensiune pulmonară. Alte simptome includ instabilitatea temperaturii, acidoza metabolică și distensia abdominală. Niciunul dintre aceste semne nu este specific pneumoniei și diagnosticul diferențial trebuie făcut cu cauze non-respiratorii ale detresei respiratorii.

Pocniturile și zgomotele respiratorii reduse , caracteristice sugarilor, nu sunt frecvente la nou-născuți. Febra nu este întotdeauna prezentă și poate apărea hipotermie.

8.3 Patologie

În alveole și bronhiole apar inflamația pleurei, infiltrarea sau distrugerea țesutului bronhopulmonar și exudatul de fibrină și leucocite . În spațiul interstițial, alveole și bronhiole se pot observa microabcese și bacterii.

9. DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

Diagnosticul diferențial trebuie să includă alte pneumonii cu debut precoce, în principal cea cauzată de *S. agalactiae* , care este clinic imposibil de distins. S-a observat că infecția cu acest microorganism provoacă febră, tahicardie maternă și fetală și activitate uterină, în timp ce infecția cu *L. monocytogenes* provoacă o afecțiune asemănătoare gripei la mamă, amenințarea de naștere prematură și scăderea mișcărilor fetale. În plus, lichidul amniotic infectat cu *S. agalactiae* are un miros urât, în timp ce în listerioză este roșu-vin sau verzui și nu are miros urât.

Alte bacterii, cum ar fi *Mycobacterium tuberculosis* și *Ureaplasma urealyticum,* pot provoca un tablou clinic similar.

Unele virusuri, cum ar fi herpesul simplex și citomegalovirusul, trebuie diferențiate de afecțiunea cauzată de *Listeria monocytogenes.*

Alte cauze non-infecțioase ale detresei respiratorii, în principal boala membranei hialine, ar trebui discutate . Prezența revărsatului pleural pune la îndoială acest ultim diagnostic, dar nu este o constatare patognomonică pentru pneumonia *cu L. monocytogenes* .

10. COMPLICAȚII

Ca toate pneumoniile la nou-născuți, este o boală extrem de gravă care necesită adesea ventilație mecanică și alte proceduri invazive care cresc riscul de infecții asociate asistenței medicale. Pneumotoraxul, pneumomediastinul și dezechilibrele electrolitice sunt complicații frecvente. Diagnosticul precoce și tratamentul la timp îmbunătățesc prognosticul.

11. PROGNOZĂ

Majoritatea nou-născuților se recuperează bine, dar prognosticul depinde de severitatea bolii, de afecțiunile medicale preexistente, de vârsta gestațională și de tipul de microorganism. Mortalitatea este asociată cu prematuritatea, bolile pulmonare preexistente și imunodeficiența.

Când pneumonia este asociată cu sepsis cu debut precoce , mortalitatea este de până la 65%.

12. TRATAMENT

Cea mai frecvent utilizată combinație este ampicilina (200 până la 400 mg/kg/zi) plus gentamicina (2,5 mg la fiecare 12 ore până la vârsta de șapte zile și la fiecare 8 ore după aceea). Dacă se utilizează o cefalosporină de a treia generație, trebuie adăugată amoxicilină din cauza rezistenței la cefalosporine la *Listeria* . Durata tratamentului este de 14 zile. Dacă este prezentă meningită, tratamentul trebuie extins la 21 de zile. O alternativă este trimetoprimul cu sulfametoxazol.

13. CONCLUZII

Pneumonia *cu Listeria monocytogenes* este o afecțiune gravă care apare de obicei în primele trei zile de viață și are o rată ridicată a mortalității. Trebuie suspectată la femeile însărcinate care prezintă corioamnionită (durere uterină, lichid amniotic cu miros neplăcut, tahicardie fetală >160 respirații pe minut) și necesită diagnostic specific și tratament cu antibiotice. Tabloul clinic este similar cu cel al altor pneumonii cu debut precoce.

LITERATURĂ

Infecția *cu Listeria monocytogenes și* sarcina cu prognostic perinatal bun. *Rev Chil Obstet Ginecol,* 2002;67(3):237-241.

González SN, Torales N, Gómez BD. Infectologie clinică pediatrică. a 7-a ed. McGraw-Hill Interamericana, 2004:99-119.

González SN. Pacientul pediatric infectat. Ghid de diagnostic și tratament. Ediția a 4-a. Editorial Prado, 2007:69-74.

Payán A, Astudillo M. Listerioza neonatală: o boală rară sau nediagnosticată? O abordare microbiologică. *Columbia Médica,* 1994;25:69-92.

Posfay-Barbe, Wald ER. Listerioză. *Pediatr Rev,* 2004;25:151-6.
Schlech WF. Listerioza de origine alimentară. *Clin Infect Dis,* 2000;31:770-775.
Schuchat A, Wamnathan B, Broome CV. Epidemiologia listeriozei umane. *Clin Microbiol Rev,* 1991;4:169-83.
Silver H. Listerioză în timpul sarcinii. *Obstet Gynecol Surv,* 1998;53(12):737-40.
Vázquez J, Domínguez J, González B, Kreff W. Insule de patogenitate și Evoluția virulenței la Listeria. *Microb Infect,* 2001;3:571-584.

CAPÍTULO 59

Pneumonia cauzată de *Chlamydia trachomatis*

Dr. Germán Sorchini Barrón

Conținut

- 1. Istoric
- 2. Etiologie
- 3. Epidemiologie
- 4. Patogeneză
- 5. Tablou clinic
- 6. Diagnostic
- 7. Tratament
- 8. Cazuri clinice
  - 8.1 Cazul A
  - 8.2 Cazul B
- 9. Concluzii
- Literatură

1. ISTORIE

Prima tulpină originală (TW-183) a fost izolată în 1965 în Taiwan, din ochiul unui copil cu o boală asemănătoare trahomului . Primul germen izolat din tractul respirator (AR-39) a provenit din Statele Unite, din faringele unui elev de liceu cu o infecție a căilor respiratorii superioare.

2. ETIOLOGIE

Genul *Chlamydia* este o bacterie parazitară Gram-negativă, nemotilă, obligată intracelulară. Este de formă ovală, nemotilă și neciliată și se divide prin fisiune binară. Ca și alte bacterii, posedă ribozomi. Are în comun un antigen lipopolisacaridic specific genului. Genul cuprinde în prezent trei specii: *Chlamydia trachomatis, Chlamydia psittaci* și *Chlamydia pneumoniae* (tulpina Twar).

3. EPIDEMIOLOGIE

În instituțiile medicale din Mexico City, infecția *cu Chlamydia trachomatis este raportată* la 18% până la 50% dintre pacienții cu vulvovaginită. În Statele Unite, studiile prenatale la grupa de vârstă 15-24 de ani au arătat rate cuprinse între 7% și 24%. Într-un spital din Peru, infecția *cu Chlamydia a fost găsită la 34,8% dintre femeile însărcinate. În două spitale din Olanda,* infecția *cu Chlamydia trachomatis* a fost detectată la 60% până la 64% dintre nou-născuții cu conjunctivită.

În orașul Durango, Mexic, a fost realizat un studiu cu prostituate pentru a determina prevalența *Chlamydia trachomatis* și s-a stabilit că 41 (16,6%) din 247 de femei studiate au fost testate pozitiv, iar 37 dintre ele au avut relații sexuale în diferite orașe ale Republicii Mexicane.

4. PATOGENIE

Chlamydia provoacă infecție prin secrețiile respiratorii (de la persoană la persoană) și în organele genitale ale mamei; la nou-născuți, prin contaminare directă la trecerea prin canalul vaginal, provoacă conjunctivită și pneumonită; la 50 până la 70% dintre nou-născuții infectați poate fi izolată în nazofaringe, rect, ochi sau vagin; majoritatea pot fi asimptomatici timp de patru până la cinci ani, iar pneumonia *cu Chlamydia* se dezvoltă la 30% dintre sugarii cu infecție nazofaringiană; la Spitalul Național Kenyatta-Nairobi, 63,8% dintre sugarii cu *Chlamydia* nazofaringiană au fost raportați ca având dovezi radiologice de pneumonită.

Chlamydia pneumoniae și *Chlamydia trachomatis* (serotipurile d până la k) sunt agenții din familia *Chlamydia* care provoacă pneumonie la nou-născuții cu vârsta peste două săptămâni și la sugari.

5. TABLOUL CLINIC

Nou-născuții și sugarii mici prezintă tuse, rinoree, dificultăți de respirație, tahipnee, congestie, lipsă de febră, se aud crepituri fine, iar în cazuri severe sunt însoțite de febră, cu imagine radiologică de pneumonită; citologia sângelui arată eozinofilie.

6. DIAGNOSTIC

Se stabilește prin izolarea *Chlamydia* folosind un tampon prelevat din secrețiile nazofaringiene, traheobronșice, oculare etc. O cultură pozitivă este confirmată prin propagarea izolatului sau printr-o reacție în lanț a polimerazei pozitivă.

Testarea serologică a fost metoda fundamentală de laborator pentru diagnosticarea *infecției cu C. pneumoniae;* microscopia cu anticorpi imunofluorescenți este cel mai sensibil și specific test serologic pentru infecția acută; o creștere de patru ori a IgG sau un titru IgM mai mare de 16 este o dovadă a infecției acute. În infecția primară, anticorpii IgM apar la două până la trei

săptămâni după debutul bolii; testul de fixare a complementului poate fi un examen adjuvant pentru a susține diagnosticul.

Alte teste auxiliare includ: analiza enzimatică (EIA), amplificarea acidului nucleic (NAA), testul de amplificare bazat pe transcripție (TMA) și reacția în lanț a polimerazei (PCR).

7. TRATAMENT

La sugari și copii sub opt ani: eritromicină, 50 mg/kg/24 h, împărțită în patru doze timp de 14 zile; claritromicină, 15 mg/kg/24 h, împărțită în două doze timp de 21 de zile. *Opțional:* roxitromicină și azitromicină, 10 mg/kg/zi timp de cinci zile (nu este foarte recomandat).

8. CAZURI CLINICE

8.1 Cazul A

Un sugar prematur, cu vârsta gestațională de 29 de săptămâni și greutatea de 1 kg, a fost internat la NICU cu sepsis neonatal care evolua favorabil . La 18 zile, sugarul a dezvoltat conjunctivită cauzată de *Pseudomonas aeruginosa.* La 30 de zile, a apărut febră însoțită de creșterea necesarului de oxigen, apnee și crepitații. Hemoleucograma completă a fost normală, iar proteina C reactivă a fost negativă. La 33 de zile, s-a adăugat eozinofilie de 400 celule/mm³. Radiografia toracică a arătat congestie pulmonară și un canal arterial permeabil. Testarea virală a fost negativă. S-a suspectat pneumonie *cu Chlamydia* și s-a solicitat un test de imunofluorescență nazofaringiană directă (DFI) . Din cauza unei întârzieri în achiziționarea kitului, tratamentul cu claritromicină a fost inițiat cu șase zile înainte de recoltarea probei, cu un rezultat negativ. Radiografia toracică efectuată la 47 de zile a arătat afectare reticulointerstițială moderată și difuză, atelectazie laminară și hiperinflație. După 14 zile de tratament cu antibiotic claritromicină, s-a observat o ameliorare clinică, radiologică și eozinofilică. Copilul nu a necesitat niciodată ventilație mecanică, dar a avut nevoie de oxigen timp de 88 de zile. Mama acestui copil a refuzat să fie supusă testului de imunofluorescență directă (DIF) a secrețiilor cervicale pentru a confirma prezența genei materne.

8.2 Cazul B

Un sugar a fost internat la NICU pentru prematuritate și boală a membranei hialine, tratat cu surfactant și ventilație mecanică timp de patru zile. În ziua 14, sugarul a necesitat suport crescut cu oxigen, iar hemoleucograma a arătat o creștere a numărului de eozinofile de la 0 la 1.180, cu un test negativ pentru proteina C reactivă; radiografia toracică a arătat infiltrate alveolo-interstițiale bilaterale. În ziua 18, radiografia s-a îmbunătățit, dar numărul de eozinofile a crescut la 1.850. Din cauza suspiciunii de infecție *cu Chlamydia* , a fost inițiat tratamentul cu claritromicină, iar un tampon nazofaringian cu imunofluorescență directă (DIF) a fost administrat abia în ziua 36, care a fost pozitiv în ciuda acestui fapt. Evoluția clinică a sugarului a fost bună, iar oxigenul a fost întrerupt în ziua 49. Tamponul DIF matern a fost negativ.

9. CONCLUZII

Chlamydia trachomatis și *C. pneumoniae* în perioada neonatală pot provoca pneumonie prin transmitere pe calea aerului (de la persoană la persoană) sau contaminare directă prin secreții vaginale. Când tractul respirator superior este contaminat, infecția coboară în căile respiratorii inferioare, provocând pneumonie interstițială. Radiologic, aceasta prezintă un infiltrat reticulointerstițial, iar hemoleucograma relevă un număr crescut de eozinofile mai mare de 400. Tabloul clinic este în general fără febră, dar cu tuse, dispnee, apnee, respirație dificilă și crepitații rare, necesitând administrare crescută de oxigen. Diagnosticul necesită în principal testare imunologică. Cele mai fiabile teste sunt imunofluorescența directă, cu PCR opțional, și ELISA. Tratamentul de elecție rămâne eritromicina sau claritromicina timp de 14 până la 21 de zile.

BIBLIOGRAFIE

Benítez Chacaltana C. Microbiología de *Chlamydia pneumoniae. Rev Fac Med Humana* de la Universidad Ricardo Palma, 1999;1(1):48-49.

Chen CJ *și colab.* Caracteristicile infecției *cu Chlamydia trachomatis* la sugarii spitalizați cu infecții ale tractului respirator inferior. *J Microbiol Immunol Infect,* 2007;40(3):225-9.

Cheney K, *și alții. Chlamydia* și factorii asociați la o populație antenală sub 20 de ani. *Aust NZJObst Gynaecol,* 2008;48(1):40-3.

Chiang YC *și colab.* Pneumonia cu Chlamydia trachomatis: experiență într-un centru medical. *Acta Paediatr Taiwan,* 2005;46(5):284-8.

Chiang YC. Pneumonia *cu Chlamydia trachomatis* : experiență într-un centru medical. *Acta Paediatr Taiwan,* 2005;46(5):284-8.

Chirgwin K, Hammerschlag MR. Manual de infecții în pediatrie. *Feigin-Cherry,* 2000;1:300-303.

Cob Sosa CE, et al. Vulvovaginită; infectologie clinică pediatrică. Napo León González Saldaña, 2002:317-329.

Correia P, *și alții.* Infecție respiratorie cauzată de *Chlamydia pneumoniae. Acta Med Port,* 2005;18(5):315-21.

Hess DL. *Clamidia* la nou-născut. *Neonatal Net W,* 1993;12(3):9-12.

Nelson CT. *Mycoplasma* și *Chlamydia pneumoniae* la copii. *Semin Respir Infect,* 2002;17(1):10-4.

Numazaki K, *și alții.* Infecția cu Chlamydia trachomatis în perioada neonatală incipientă . *BMC Infect Dis,* 2003;4:3-2.

Ostos Ortiz OL, Melida Sánchez R. *Chlamydia trachomatis:* avansuri și pers - pectivas. *Nova-Publicación Científica,* ISSN: 1794;2370 vol. 1, nr. 1.

Pickerin L, și alții. Boli infecțioase în pediatrie. Ediția a 27-a. Cartea Roșie, 2007:281-289.

Pickering L, și alții. Boli infecțioase în pediatrie. Cartea Roșie, 2006:281-289.

Reechaipichitkul W, *și alții.* Prevalența și caracteristicile clinice ale *Chlamydia pneumoniae* la Spitalul Srinagarind. Khon Kaen, Thailanda. *Southeast Asian J Trop Med Publics Health,* 2005;36(1):151-5.

Roursig J, *și alții. Chlamydia trachomatis* ca și cauză a conjunctivitei neonatale la sugarii olandezi. *Pediatrics,* 2008;121(2):221-6.

Salas R. *Chlamydia trachomatis* în recién nacidos de un servicio de neona - tologia. Patru cazuri. *Rev Chil Pediatr,* 2000;71:5.

Sariangue J, Castella C. Infecția *cu Chlamydia* la nou-născuți și sugari. *Arch Pediatr,* 2005;12:532-4.

Schachter J, *și alții.* Studiu prospectiv al infecției *cu Chlamydia* la nou-născuți. *Lancet,* 1979;2(8139):377-80.

Schachter J, *și alții.* Studiu prospectiv al transmiterii perinatale a *Chlamydia trachomatis. JAMA,* 1986;255(24):3374-7.

Welti M, *et al.* Dezvoltarea unei PCR cantitative multiplex în timp real, de - exemplu, pentru a depista *Chlamydia pneumoniae* , *Legionella pneumophila* și *Mycoplasma pneumoniae* în secrețiile tractului respirator. *Diagn Micro biol Infect Dis,* 2003;45(2):85-95.

FN *și colab. au fost tratați cu chlamydia* drept cauză a pneumoniei neonatale tardive la Spitalul Național Kenya-ta, Nairobi. *East Afr Med J,* 2002;79(9):476-9.

Yamada S. Infecția *cu Chlamydia pneumoniae* la copiii cu infecții ale tractului

respirator inferior. *Kurume Med J,* 1995;42(2):107-20.

CAPÍTULO 60

Pneumonia herpetică simplex

Dr. Ofelia Pérez Pacheco / Dr. Ulises Reyes Gómez / Dr. Francisco Javier Ávila Cortés

Conținut

- 1. Istoric
- 2. Epidemiologie
- 3. Patogeneză
- 4. Fiziopatologie
- 5. Diagnostic
  - 5.1 Clinic
  - 5.2 Laborator
  - 5.3 Radiologic
- 6. Diagnostic diferențial
- 7. Pronóstico
- 8. Tratamiento
- 9. Prevención
  - 9.1 Personal hospitalario infectado
  - 9.2 Atención de niños con infecciones mucocutáneas, atendidos en centros pediátricos o escuelas

Bibliografía

1. ISTORIE

Există patru tipuri de herpesvirus uman: *herpesvirus hominis* sau virusul herpes simplex (HSV), tipurile 1 și 2; citomegalovirus - (CMV), virusul Epstein-Barr (EBV) și virusul varicelo-zosterian (VZV).

Herpes înseamnă „a cățăra" în greacă. Inițial, termenul a fost folosit pentru a descrie diverse leziuni ale pielii, inclusiv descrierea clasică a veziculelor febrile înregistrate de Hipocrate și Herodot. În secolul al XVIII-lea, Astrus a descris leziunile herpetice genitale, iar până în secolul al XIX-lea, termenul herpes era în general limitat la leziunile pustulare și la virusul herpesului. Izolarea cu succes a HSV din corneele de iepure de către Gruter în 1912 a diferențiat definitiv virusul herpes simplex de virusul varicelo-zosterian. Studiile efectuate de Schneweis, Plumier, Nahmias și Dowdle în Europa și Statele Unite au diferențiat caracteristicile antigenice, biologice și epidemiologice ale HSV de tipurile 1 și 2.

În ultimul deceniu al secolului XX, infecțiile tractului respirator inferior erau considerate rare și erau, în general, diagnosticate la pacienții imunosupresați și la autopsii. Mai recent, Tuxen și colab. au demonstrat prezența HSV tip 1 la 30% dintre pacienții cu sindrom de detresă respiratorie; aceasta a fost prima serie mare de pacienți la care HSV a fost recunoscut în timpul vieții, iar prezența virusului a fost asociată cu o creștere semnificativă a morbidității și mortalității.

2. EPIDEMIOLOGIE

Oamenii sunt principalul rezervor al virusului herpes simplex . Distribuția sa geografică este universală; în Statele Unite, herpesul genital reprezintă o problemă semnificativă de sănătate publică. Vârsta de debut depinde de factori socioeconomici și etnici, care par a fi legați de factorii de mediu.

În infecțiile neonatale, predomină virusul de tip 2; incidența în Statele Unite a fost de 400 până la 1.000 de cazuri pe an până în 1992. Cu toate acestea, rapoartele actuale indică o creștere la 1.500 până la 2.000 de cazuri pe an; 4% dintre aceste cazuri sunt dobândite congenital, 86% în timpul nașterii și 10% postnatal. Diverse studii au arătat că 16% până la 35% dintre femeile însărcinate prezintă dovezi serologice ale unei infecții anterioare cu HSV de tip 2 la începutul sarcinii; după perioada neonatală, predomină virusul de tip 1. Aproximativ 40% până la 60% dintre copiii cu vârsta cuprinsă între patru și cinci ani sunt seropozitivi, ceea ce sugerează o expunere anterioară la virus. Majoritatea adulților au anticorpi specifici împotriva virusului de tip 1. Din cauza activității sexuale, prevalența virusului de tip 2 crește la adolescenți. Infecțiile cu virus de tip 2 sunt predominante la persoanele promiscue. În schimb, la persoanele inactive sexual, incidența acestor infecții este mult mai mică.

Riscul ridicat de pneumonită cu virusul varicelo-zosterian la pacienții cu transplant de măduvă osoasă este de 44%, iar la copiii cu leucemie acută este de 32%. Rata mortalității pentru această complicație a infecției cu VZV în era pre-antiviralică era de 25%.

Virusul herpes simplex a fost izolat din probe pulmonare prelevate la autopsie la 20 de pacienți care au prezentat pneumonie clinică, radiografică și histologică. Infecția cu virusul herpes simplex mucocutanat a fost precedată de pneumonie la 17 pacienți; pneumonia focală a apărut la alți 12; 10 au avut traheită herpetică, esofagită sau ambele concomitente; opt persoane au prezentat pneumonie interstițială, iar la șase dintre ele a existat diseminarea virusului herpes simplex la alte organe. Dintre cele opt țesuturi pulmonare disponibile pentru tipizare, șapte au fost de tip herpesvirus 1 și unul de tip 2. De asemenea, prevalența ridicată a anticorpilor anti-herpesvirus în probele serice obținute înainte de pneumonie și identificarea modelelor de endonucleaze între izolatele mucoase și pulmonare la fiecare pacient indică faptul că, în majoritatea cazurilor de pneumonie herpetică,

aceasta apare ca urmare a contiguității herpesvirusului cu parenchimul pulmonar, astfel încât pneumonia interstițială difuză pare a fi o manifestare a diseminării hematogene a virusului.

Infecția cu HSV a fost raportată la 2 până la 10% dintre persoanele sănătoase și asimptomatice. HSV-1 poate fi detectat în tractul respirator superior în 22 până la 23% din cazuri, iar în tractul respirator inferior în 16% din cazuri, la pacienții internați în unitatea de terapie intensivă.

3. PATOGENIE

Virusul herpes este relativ mare; constă dintr -un miez format din proteine și acid dezoxiribonucleic, înconjurat de straturi de proteine care formează capsida. Întreaga structură virală este înconjurată de o membrană bogată în lipide.

Există două subtipuri serologic diferite: tipurile 1 și 2. Primul a fost considerat ca fiind un tip oral, iar al doilea ca fiind un tip genital.

Genomul are o greutate moleculară aproximativă de 100 de milioane; ADN-ul conține aproximativ 70 de polipeptide, iar - funcția sa biologică nu este încă pe deplin înțeleasă. Genomul este format din două componente: L și S, fiecare dintre ele conținând secvențe unice care pot fi inversate, formând patru izomeri. Aceste segmente unice reprezintă 9 și, respectiv, 6,5 perechi de kilobaze ale componentelor L și S; capacitatea de a exista ca unul dintre cei patru izomeri este o proprietate unică a HSV. ADN-ul viral este conținut într-o capsidă icosaedrică înconjurată de un înveliș de glicolipide și glicoproteine; opt dintre acestea au fost descrise, împreună cu rolurile lor biologice.

Replicarea herpesului simplex este caracterizată prin exprimarea a trei clase de gene: alfa, beta și gamma, care sunt exprimate secvențial și în cascadă. Există două observații importante privind exprimarea genelor:

1. Genele virusului herpes conțin semnale de transcripție și traducere similare cu alte virusuri ADN care infectează celulele eucariote mai mari.
2. Densitatea informației este scăzută în comparație cu cea a virusurilor mai mici, cum ar fi papovavirusurile; această densitate relativ scăzută a informațiilor genetice este deosebit de relevantă deoarece permite utilizarea rațională a ingineriei genetice a herpesvirusurilor, precum și producerea de vaccinuri sau vectori pentru antigeni.

Genele alfa par a fi responsabile de inițierea replicării. Există cinci gene alfa care, prin definiție, sunt transcrise în celulele infectate în absența sintezei proteinelor virale. Genele beta produc enzimele necesare pentru replicarea virală, cum ar fi timidin kinaza, precum și proteine reglatoare; aceste gene necesită exprimarea unor gene alfa funcționale.

Debutul expresiei genelor beta coincide cu o scădere a intervalului de expresie al genelor alfa și cu pierderea ireversibilă a sintezei proteinelor macromoleculare în celula gazdă; acest eveniment are ca rezultat moartea celulară. Proteinele structurale sunt de obicei din clasa gamma.

Genele gamma sunt eterogene și diferă de genele beta doar prin necesitatea sintezei ADN-ului viral pentru exprimarea lor maximă.

Replicarea ADN-ului are loc în nucleul celulei; virusul este transportat de citoschelet la membrana plasmatică, unde liza celulară determină eliberarea virionului părinte. Această eficiență de replicare a herpesului simplex este slabă. Virusurile herpes simplex au cel puțin șapte, și poate chiar opt, glicoproteine. Șapte dintre acestea au fost identificate: B, C, D, E, G, H și I, iar - proprietățile biologice ale unora au fost deja determinate. Glicoproteina D (gD) este legată de infecțiozitate; glicoproteina C (gC) se leagă de componenta C3b a complementului; iar glicoproteina I se leagă de porțiunea Fc a IgG. Glicoproteina G (gG) asigură specificitatea răspunsului anticorp pentru a distinge între HSV 1 și 2. O nouă glicoproteină I (gI) a fost recent identificată, deși proprietățile sale biologice nu sunt încă pe deplin înțelese.

Virusul herpes simplex tinde să infecteze celulele ectodermice; replicarea virală inițială are loc de obicei la locul infecției (piele sau mucoase). Din cauza edemului celular, celulele infectate se umflă și degenerează; nucleul se divide, dând naștere la celule gigante multinucleate. În nucleele celulelor infectate apar incluziuni eozinofile.

Pe măsură ce celulele sunt deteriorate și inflamația locală progresează, apare edemul intercelular, ducând la formarea unor vezicule caracteristice, de obicei înconjurate de zone eritematoase. Aceste vezicule se infectează cu flora bacteriană saprofită a pielii, formând fistule care se usucă și se dezvoltă în cruste superficiale care nu lasă cicatrici. Când infecția apare la nivelul ochiului, aceasta provoacă conjunctivită sau poate afecta corneea, rezultând opacități mici, punctuale. Dacă infecția corneană se extinde, apar ulcerații, lăsând cicatrici care afectează vederea; acest lucru se întâmplă frecvent și la pacienții cu rujeolă. Virusul herpes simplex are un tropism special pentru celulele de origine ectodermică și, prin urmare, poate invada sistemul nervos central.

În urma infecției primare, pacientul dezvoltă un răspuns imun specific, iar după acest răspuns, titrurile de anticorpi pentru virusul herpes simplex se stabilizează.

 ; acest răspuns imun umoral este cel care previne răspândirea virusului. Orice circumstanță care modifică imunitatea celulară poate duce la răspândirea virusului.

4. FIZIOPATOLOGIE

Transmiterea are loc de obicei prin contact direct de la persoană la persoană, saliva infectată sau leziunile cutanate intrând în contact cu suprafețe corporale sănătoase; de exemplu, asistentele medicale care își infectează mâinile pentru că nu poartă mănuși atunci când îngrijesc pacienții; nou-născuții care dobândesc infecția în timpul nașterii, pe măsură ce coboară prin canalul vaginal al unei mame infectate; infecția poate fi dobândită și prin contact sexual. În aceste circumstanțe, transmiterea poate avea loc chiar dacă persoana care infectează este asimptomatică.

Când pielea sau mucoasele expuse infecției prezintă eroziuni, fisuri sau leziuni anterioare, posibilitatea de infecție crește, așa cum se întâmplă în cazul arsurilor; sugarii dezvoltă frecvent leziuni herpetice în zonele cu erupții cutanate de scutec, iar atunci când este prezentă eczema, aceasta poate declanșa infecții diseminate grave.

După infecția primară, HSV-1 persistă pe tot parcursul vieții ca o infecție latentă în neuronii ganglionilor rădăcinii dorsale și ai sistemului nervos autonom. Reactivarea poate fi declanșată de stimuli locali (radiații ultraviolete, leziuni tisulare) sau sistemici (febră, menstruație, intervenții chirurgicale, stres emoțional sau fizic, modificări hormonale, imunosupresie).

Virusul herpes simplex este un germen patogen al oamenilor și infectează o mare varietate de țesuturi, inclusiv tractul respirator, esofagul, organele genitale și alte organe.

Virusurile varicelo-zoster și herpes simplex provoacă frecvent infecții limitate la piele și membranele mucoase; cu toate acestea, la un număr de pacienți, inclusiv nou-născuți, pacienți cu cancer, pacienți cu transplant de măduvă osoasă și organe, precum și cei cu imunodeficiențe congenitale și dobândite, riscul de răspândire virală la plămâni și alte organe este crescut.

Ambele virusuri provoacă pneumonie nodulară neregulată cu focare necrotice și hemoragice dispersate.

Pacienții prezintă un factor de risc pentru imunosupresie, inclusiv un istoric recent de chimioterapie, malnutriție, infecții virale recurente, complicații postoperatorii severe sau toate cele de mai sus.

5. DIAGNOSTIC

5.1 Clinic

Sindromul HSV congenital este caracterizat printr-o triadă de modificări ale funcției cerebrale (microcefalie, hidrocefalie, hidranencefalie), oculare (microftalmie, corioretinită) și cutanate (leziuni veziculare sau hipopigmentate sau o combinație a ambelor); replicarea virală poate fi demonstrată prin recuperarea virusului din leziunile cutanate. Infecția perinatală cu HSV urmează trei tipare caracteristice, conform clasificării Whitley:

a. Leziuni mucocutanate exclusiv cu replicare virală la nivelul pielii, gurii și ochilor.
b. Boală diseminată cu dovezi ale afectării diferitelor organe și frecvent a creierului, ficatului și plămânilor.
c. Encefalită cu sau fără leziuni mucocutanate, dar fără afectarea organelor.

La 75% dintre nou-născuți, boala, localizată la nivelul pielii, ochilor și gurii, poate evolua spre boală diseminată sau afectarea sistemului nervos central fără tratament.

Nou-născuții cu infecție cu HSV prezintă semne similare cu cele ale sepsisului bacterian. Aproximativ un sfert dintre nou-născuți prezintă semne evidente de boală în prima zi și două treimi în prima săptămână de viață; cei cu doar encefalită pot să nu manifeste până în a doua sau a patra săptămână de viață; aceste forme, și în special cele cu debut precoce, sunt imposibil de distins de sepsisul cauzat de *Listeria monocytogenes* sau streptococul de grup B.

Simptomele inițiale sugerează rareori infecția cu HSV ca o cauză probabilă; acestea sunt nespecifice și sugerează o boală a sistemului nervos central sau sistemică; adică febra, letargia, iritabilitatea, suptul deficitar sau hipotonia sunt probabil mai frecvente decât leziunile cutanate tipice.

Pacienții prezintă febră și simptome respiratorii și este posibil să nu existe leziuni mucocutanate sau antecedente materne de infecție. Examinarea fizică este înșelătoare, iar progresia rapidă către pneumonie poate apărea în câteva ore.

Cazurile de pneumonită interstițială sunt prezentate cu constatări nespecifice, atât clinice, radiografice, cât și de laborator.

Manifestările clinice ale infecției cu HSV-1 includ gingivostomatită (infecție primară), herpes labial, encefalită și keratoconjunctivită; infecțiile respiratorii sau ale tractului gastrointestinal au fost descrise predominant la pacienții imunosupresați.

5.2 Laborator

Diagnosticul în perioada neonatală se stabilește prin izolarea virusului în culturi celulare din leziunile genitale materne sau secrețiile vaginale, indicând expunerea fetală. La nou-născut, virusul poate fi găsit în lichidul vezicular, leziunile orale și oculare și lichidul cefalorahidian. Colorațiile cu antigen HSV au o rată de pozitivitate de 90% cu specificitate de 100%. Antigenele pot fi detectate prin imunofluorescență sau imunotest, cu rezultate fals pozitive în 10 până la 30% din cazuri. Trecerea anticorpilor materni IgG prin placentă complică interpretarea; prin urmare, probele pereche trebuie prelevate la un interval de cel puțin două săptămâni. Nivelurile de IgM cresc până în a doua săptămână de boală, astfel încât un rezultat inițial negativ nu o exclude. Ocazional, virusul nu poate fi cultivat.

Criteriile de diagnostic includ bronhoscopia cu lavaj bronșic, cultura virală și examen citologic, precum și un indice ridicat de suspiciune pentru pneumonie herpetică simplex la pacienții în stare critică cu pneumonie nediagnosticată.

Herpes simplex tip 2 s-a dezvoltat în culturi *pre-mortem* și *post-mortem* de țesut pulmonar, iar colorația cu imunoperoxidază confirmă prezența acestui organism în țesutul pulmonar.

Diagnosticul definitiv al pneumoniei și al infecției cu HSV se stabilește numai pe baza culturii materialului obținut prin lavaj bronhoalveolar.

Sunt disponibile și tehnici rapide de diagnostic, cum ar fi colorarea directă cu anticorpi fluorescenți a reziduurilor veziculare sau detectarea antigenului HSV prin imunotest enzimatic. Aceste tehnici au aceeași specificitate ca și culturile, deși sunt puțin mai puțin sensibile datorită tipizării tulpinilor izolate de HSV-1 și HSV-2. Reacția în lanț a polimerazei (PCR) este o metodă sensibilă pentru detectarea ADN-ului HSV și este utilă în special pentru evaluarea probelor de lichid cefalorahidian (LCR) de la persoane suspectate de encefalită herpetică. Examinarea histologică a leziunilor pentru celule gigante multinucleate și incluziuni intranucleare eozinofilice tipice HSV (de exemplu, cu frotiul Tzanck) are o sensibilitate scăzută și nu este recomandată ca test de diagnostic rapid.

Anticorpii specifici și nespecifici împotriva HSV apar în primele săptămâni după infecție și persistă pe termen nelimitat.

Anticorpii specifici de tip împotriva HSV-2 indică aproape întotdeauna prezența unei infecții alogene, dar detectarea anticorpilor împotriva HSV-1 nu diferențiază între infecțiile anogenitale și orolabiale. Studiile serologice specifice de tip pot fi utile pentru confirmarea unui diagnostic clinic de herpes genital. De asemenea, acestea sunt utilizate pentru diagnosticarea persoanelor cu infecții nedetectate și pentru tratarea partenerilor sexuali ai persoanelor cu herpes genital.

5.3 Radiologic

1. Radiografia toracică arată segmente neregulate și opacități subsegmentare de tip „sticlă mată", precum și consolidare, distribuție dispersată și revărsat pleural. Într-un studiu realizat de Umans U, la departamentul de radiologie al *spitalului academic Vrije Universiteit,* au fost studiați 17 pacienți cu pneumonie și infecție cu HSV; două radiografii nu au arătat anomalii ale parenchimului pulmonar; 12 pacienți au prezentat opacifiere pulmonară, predominant lobară sau mai extinsă și întotdeauna bilaterală. Majoritatea pacienților au prezentat o combinație de modele de opacitate a spațiului aerian și interstițială, dar 11 din 14 au prezentat consolidare. Atelectazia lobară, segmentară și subsegmentară a fost prezentă la șapte pacienți, iar revărsatul pleural unilateral sau bilateral a fost prezent la opt pacienți, dar doar un pacient a avut un revărsat mare. Spre deosebire de ceea ce a fost raportat în literatura de specialitate, o corelație ridicată între pneumonia cu virusul herpes simplex și sindromul de detresă respiratorie acută, 11 din 14 pacienți nu au prezentat criterii fiziopatologice pentru sindromul de detresă respiratorie.
2. Tomografia computerizată a pacienților cu pneumonie și infecție cu HSV a evidențiat segmente și subsegmente multifocale cu opacități de tip sticlă mată și zone focale de consolidare, distribuție dispersată și revărsat pleural.

6. DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

În infecțiile virale este foarte importantă analiza factorilor epidemiologici care ghidează diagnosticul etiologic al infecției virale: rujeolă, oreion, rabie, arbovirus, varicelă, citomegalovirus; trebuie luat în considerare și riscul ridicat de contractare a infecțiilor, în care imunitatea mediată celular este esențială.

7. PROGNOZĂ

Studii multicentrice recente au arătat că vidarabina și aciclovirul sunt la fel de eficiente în reducerea mortalității și a apariției sechelelor neurologice în herpesul neonatal. Diferite studii au demonstrat o scădere a mortalității, de la 49% la 17%, precum și o scădere a sechelelor neurologice, de la 74% la 33%; cu toate acestea, la pacienții cu boală diseminată, scăderea a fost de până la 54%, iar sechelele neurologice au fost reduse cu două treimi la supraviețuitori.

Factorii asociați cu sechelele neurologice sunt următorii:

a. Boală mucocutanată cu trei sau mai multe leziuni cutanate recurente după un tratament adecvat.
b. Boală mucocutanată cu virus herpes tip 2.
c. Boala sistemului nervos central.
d. Convulsii.

8. TRATAMENT

La nou-născuți, aciclovirul a fost asociat cu mai puține efecte secundare decât citocinarabinozida. Prin urmare, este indicat în doză de 60 mg/kg/zi, împărțită în trei doze administrate intravenos timp de 10 până la 14 zile dacă boala este limitată la piele, ochi și gură și timp de 21 de zile dacă afecțiunea este diseminată și afectează sistemul nervos central. Aciclovirul oral poate fi administrat în continuare pentru a reduce recurența leziunilor cutanate; cu toate acestea, sugarii cu recurențe frecvente pot beneficia de administrarea continuă a acestui produs oral (80 mg/kg/zi în trei doze; doza maximă, 1000 mg/zi). O reevaluare trebuie efectuată după un an de administrare neîntreruptă. Indicațiile pentru utilizarea aciclovirului sunt următoarele:

1. Vezicule cutanate, ulcere mucocutanate sau conjunctivită sugestive pentru herpes simplex.
2. Encefalită, pneumonită, hepatită.
3. Culturi negative pentru bacterii.
4. Cultură pozitivă pentru virusul herpes simplex din - vaginul mamei.
5. Istoric de herpes genital la mamă.
6. Contactul cu un alt nou-născut cu herpes mucocutanat, herpes labial etc.

Administrarea intravenoasă de aciclovir în infecția cu HSV și VZV în doze de 250 mg/m² și, respectiv, 500 mg/m² la fiecare [8] ore, a eliminat riscul de pneumonită simptomatică severă; cu aceste doze, mortalitatea cauzată de pneumoniile cu herpesvirus este, de asemenea, redusă .

Au fost raportate cazuri fatale la pacienții la care virusul herpes simplex dezvoltă rezistență la aciclovir și la pacienții imunocompromiși, iar alte antivirale au fost luate în considerare ca tratament.

S-a concluzionat că infecția cu HSV nu este de obicei un agent patogen semnificativ la nivelul tractului respirator inferior, iar tratamentul se inițiază numai dacă:

1. Dacă acest lucru se întâmplă la pacienți imunosupresați (de exemplu, pacienți cu cancer, arsuri sau terapie citotoxică etc.).
2. Dacă există dovezi de invazie în parenchimul pulmonar nar.
3. Dacă există o deteriorare clinică inexplicabilă.

Tuxen și colegii săi au observat că tratamentul antiviral profilactic în sindromul de detresă respiratorie acută previne infecția cu HSV-1.

În pneumonia herpetică neonatală, tratamentul antiviral - depinde de cultură și detectarea antigenului și poate fi luat în considerare la pacienții a căror etiologie a pneumonitei este necunoscută (Tabelul 60-1).

9. PREVENȚIE

Cezariană este indicată mamelor cu herpes genital activ , deoarece poate preveni infecția cu herpes la nou-născut.

Medicii și dentiștii care manipulează secreții orale sau respiratorii trebuie să poarte mănuși și să se spele bine pe mâini după ce lucrează cu pacientul. Părinții și îngrijitorii copiilor cu leziuni herpetice trebuie, de asemenea, să fie deosebit de atenți pentru a evita contactul direct sau indirect al pielii afectate cu leziunile active cauzate de virusul herpes simplex. Pacienții imunocompromiși prezintă infecții recurente cu virusul herpes simplex din cauza reactivării virusului latent; infecțiile primare la acești pacienți pot fi foarte grave, așa că trebuie protejați de orice posibilitate de contagiune.

Pe lângă precauțiile standard pentru izolarea pacienților spitalizați, trebuie respectate următoarele recomandări:

- *Nou-născuți cu infecție cu HSV.* Nou-născuții cu această problemă trebuie spitalizați și tratați cu precauție pentru a evita transmiterea prin contact dacă prezintă leziuni mucocutanate.
- *Nou-născuți expuși la HSV în timpul nașterii.* Sugarii născuți din femei cu leziuni active ale HSV trebuie tratați cu precauții pentru a preveni transmiterea prin contact pe durata ședерii lor în incubator. Unii experți consideră că aceste precauții nu sunt necesare dacă sugarii expuși au fost născuți prin cezariană, cu condiția ca membranele să rămână rupte mai puțin de 4 ore. Riscul de infecție cu HSV este redus la sugarii potențial expuși (cum ar fi sugarii femeilor cu antecedente de herpes genital recurent).

O altă metodă de control al infecțiilor la nou-născuții cu expunere perinatală confirmată la HSV este cazarea constantă cu mama lor într-o cameră privată.

Femeile aflate în prima etapă a travaliului și în perioada postpartum cu infecție cu HSV și leziuni active trebuie tratate în prima și a doua etapă a travaliului și în perioada postpartum, luându-se măsuri de precauție pentru a preveni transmiterea prin contact. Este important să fie educate cu privire la importanța igienei atente a mâinilor înainte și după îngrijirea sugarului. Ele trebuie să poarte un halat curat pentru a preveni contactul sugarului cu leziunile sau secrețiile infecțioase.

O femeie cu herpes labial sau stomatită trebuie să poarte o mască chirurgicală de unică folosință atunci când își atinge nou-născutul, până când rănile s-au format și s-au uscat. De asemenea, trebuie să se abțină de la a săruta sau a atinge bebelușul cu nasul până când rănile au dispărut. Este important să se acopere orice herpes labial sau alte leziuni de pe piele.

Alăptarea este acceptabilă dacă nu există leziuni la nivelul sânilor sau dacă leziunile active din alte părți ale corpului sunt acoperite.

La copiii cu infecție cutanată mucoasă cu HSV, se recomandă precauții pentru a preveni transmiterea prin contactul cu pacienți care prezintă atacuri cutanate mucoase severe de HSV. Persoanele cu leziuni localizate recurente trebuie tratate cu precauții standard.

La pacienții cu infecție cu HSV limitată la sistemul nervos central, se recomandă precauțiile standard pentru copii.

Prevenirea infecțiilor neonatale. În opinia experților , au existat schimbări notabile în ceea ce privește gestionarea adecvată a femeilor însărcinate pentru a reduce la minimum culturile săptămânale de HSV în timpul sarcinii. Se acceptă faptul că există un risc redus ca femeile cu antecedente de infecție genitală cu HSV și cele cu parteneri sexuali cu acest tip de infecție să transmită virusul sugarilor lor.

Tratamentul sugarilor expuși la HSV în timpul nașterii variază în funcție de statusul infecțios al femeii însărcinate, de tipul nașterii și de opinia experților. Recomandările actuale pentru tratarea femeilor însărcinate pentru a preveni infecția cu HSV includ:

În timpul sarcinii. În cadrul evaluărilor prenatale, toate femeile însărcinate trebuie chestionate despre semnele și simptomele trecute sau prezente, compatibile cu infecția cu herpes genital și dacă partenerii lor sexuali prezintă aceste simptome.

Femei în prima etapă a travaliului. În prima etapă a travaliului, toate femeile însărcinate trebuie chestionate despre semnele și simptomele trecute sau prezente compatibile cu infecția cu herpes genital și trebuie examinate foarte atent pentru depistarea semnelor clinice ale acestei afecțiuni. Operația cezariană la femeile cu infecție evidentă clinic poate reduce riscul

Cuadro 60-1. Indicaciones de tratamiento antiviral en neonatos con neumonía por herpes

1. Neumonitis de causa desconocida
2. Trombocitopenia
3. Evidencia de coagulación intravascular diseminada
4. Pruebas elevadas de función hepática
5. Resultado positivo de una prueba para virus del herpes simple
6. Pleocitosis linfocítica en LCR
7. Desarrollo de lesiones vesiculares en piel
8. Deterioro clínico durante el tratamiento con antibióticos

de infecție cu HSV la nou-născut dacă este efectuată în decurs de 4 până la 6 ore de la ruptura membranelor, dar dacă este efectuată mai târziu, este mai puțin probabil să reducă frecvența infecției la nou-născut. În ciuda acestui fapt, mulți experți recomandă efectuarea unei cezariene în cazurile de infecție a canalului de naștere, chiar dacă membranele au fost rupte timp de 6 ore sau mai mult. Dacă nu există leziuni genitale, antecedentele de HSV genital la femeie nu reprezintă o indicație pentru cezariană. Cel mai bine este să evitați pe cât posibil utilizarea monitoarelor de scalp pe produs la copiii femeilor la care se suspectează o infecție activă cu herpes genital.

Operația cezariană trebuie efectuată imediat la orice femeie care prezintă ruptură de membranele și leziuni genitale active la termen. Nu a fost definită o abordare adecvată a nașterii dacă ruptura membranelor, în prezența leziunilor genitale active, are loc atunci când plămânii fetali sunt încă imaturi. Unii experți recomandă administrarea intravenoasă de aciclovir (15 mg/kg în trei doze divizate, cu o doză maximă de 1200 mg/zi) dacă travaliul și nașterea sunt întârziate. Eficacitatea și riscurile aciclovirului în această situație sunt necunoscute. În Statele Unite, FDA nu a aprobat utilizarea aciclovirului pentru această indicație.

9.1 Personalul spitalicesc infectat

Transmiterea HSV în creșe de către personalul infectat a fost rareori confirmată. Riscul unei astfel de transmiteri de la personalul cu herpes labial sau care este asimptomatic, dar elimină virusul prin secrețiile orale, este scăzut. Managerii trebuie să evalueze potențiala pierdere a îngrijirii rezultată din excluderea personalului cu herpes labial, care este esențial pentru funcționarea creșei, față de posibilul risc de infectare a nou-născuților. Personalul cu herpes labial care intră în contact cu sugarii trebuie să acopere leziunile, să evite atingerea lor și să respecte cu strictețe protocoalele de igienă a mâinilor. Transmiterea infecției de la personalul cu leziuni genitale este puțin probabilă, cu condiția ca aceștia să respecte instrucțiunile de igienă a mâinilor. Persoanele cu panaricio herpetic activ nu ar trebui să fie implicate în îngrijirea directă a nou-născuților sau a pacienților imunocompromiși.

Contacte infectate în cercul familial al nou-născuților . Au fost descrise cazuri de transmitere intrafamilială a HSV la nou-născuți, dar sunt rare. Membrii familiei cu leziuni cutanate herpetice (herpes labial sau panaricio herpetic) trebuie informați despre riscurile asociate cu afecțiunea lor și despre necesitatea de a evita contactul acestor leziuni cu nou-născuții. Aceștia trebuie să urmeze aceleași măsuri recomandate pentru personalul spitalicesc infectat și să se abțină de la a săruta sau a atinge sugarul cu nasul în timp ce are leziuni active la nivelul buzelor sau de a atinge sugarul în timp ce are panaricio herpetic.

9.2 Îngrijirea copiilor cu infecții mucocutanate, tratați în centre pediatrice sau școli

Infecțiile orale cauzate de HSV sunt frecvente la copiii care frecventează centre pediatrice sau școli. Multe dintre aceste infecții sunt asimptomatice, iar virusul se poate răspândi prin salivă chiar și în absența unei boli clinice. Doar copiii cu gingivostomatită HSV (infecție primară) care nu au infecții orale controlate ar trebui excluși din aceste unități. Excluderea copiilor cu herpes labial (infecție recurentă) din centrele pediatrice sau școli nu este indicată.

Copiii cu răni deschise pe suprafețele expuse prezintă un risc redus pentru ceilalți. Dacă medicul dumneavoastră confirmă că copilul dumneavoastră are o infecție recurentă cu HSV, pur și simplu acoperiți rănile active cu haine, un bandaj sau un pansament adecvat atunci când copilul dumneavoastră merge la o unitate medicală sau la școală.

LITERATURĂ

Álvarez PE. Infecții în pediatrie; prevenire si tratament. Capitolul 27. Salvat Editores Colombiana, 1991:239-44.

Andersen RD. Infecția cu virusul herpes simplex a tractului respirator neonatal. *Am J Dis Chile,* 1987;141(3):274-6.

Aquino SL, Dunagan DP, Chiles C, Haponik EF. Pneumonia cauzată de virusul herpes simplex 1: caracteristici ale tomografiei computerizate și radiografiilor toracice convenționale . *J Comput Assist Tomogr,* 1998;22(5):795-800.

Brian Camazine JG, Antkowiak MER, Nava BJ. Lipman și Hiroshi Takita. Pneumonie virală herpetică simplex la pacientul post-toracotomie. *Chest* , 1995;108;876-9.

Engelmann L, Gottlieb J, Meier A, Sohr D, *et al.* Relevanță clinică și factori de risc pentru traheobronșita sau pneumonia asociate cu HSV: rezultatele unei investigații privind focarele. *Crit Care,* 2007;11(6):R119.

Feigin C. Tratado de infecciones en pediatría. 2a ed. México: Editorial Inter - americana, 1992:1472-91.

Feldman S, Stokes DC. Varicela zoster și pneumonia cauzată de virusul herpes simplex . *Sem Respir Infect,* 1987;2(2):84-94.

Frangoul H, Wills M, Crossno C, Angel M, Domm J. Pneumonia cu virus Herpes simplex rezistentă la aciclovir post-transplant de celule cu substanțe neînrudite: un cuvânt de precauție. *Pediatric Transplant,* 2007;11(8):942-4.

González SN, Saltigeral SP, Macías PM. Infectologie neonatala. Cap 175, 1 ª ed. México: Editorial Trillas, 1997:175-79.

Hubbell C, Domínguez R, Kohl S. Pneumonită herpetică simplex neonatală. *Rev Infect Dis,* 1988;10(2):431-8.

Hull HF, Blumhagen JD, Benjamin D, Corey L. Herpes simplex viral pneumonita în copilărie. *J Pediatr,* 1984;104(2):211-5.

Joanne Verheij, AB Johan Groeneveld, Albertus Beishuizen *și colab.* Virusul herpes simplex tip 1 și permeabilitatea normală a proteinelor în plămânii pacienților în stare critică: un caz de patogenitate scăzută? *Crit Care,* 2004;8(3) R 139.

Ramsey PG, Fife KH, Hackman RC, Meyers JD, Corey L. Pneumonia cu virusul herpes simplex: caracteristici clinice, virologice și patologice la 20 de pacienți. *Ann Intern Med,* 1982;97(6):813-20.

Cartea Roșie a Academiei Americane de Pediatrie. Raportul Comitetului pentru Boli Infecțioase pe 2003. Ediția a 26-a . Mexic, 2002:410-20.

Umans U, Holding RP, Duraku S, Manoliu RA. Pneumonia cu virusul herpes simplex 1 : model convențional de radiografie toracică. *Eur Radiol,* 2001;11(6): 990-4.

61

Infecții respiratorii cauzate de *Neisseria gonorrhoeae*

Dr. Azarell Anzures Gutiérrez

Conținut

- 1. Istoric
- 2. Definiție
- 3. Sinonimie
- 4. Epidemiologie
- 5. Etiologie
  - 5.1 Taxonomie
  - 5.2 Morfologie
  - 5.3 Ultrastructură
- 6. Patogeneză
  - 6.1 Mecanisme de patogenitate
  - 6.2 Structura antigenică
- 7. Fiziopatologie
- 8. Diagnostic
  - 8.1 Laborator
  - 8.2 Cultivare
  - 8.3 Clinic
    - 8.3.1 Infecții gonococice perinatale
    - 8.3.2 Gonoreea faringiană
- 9. Diagnostic diferenţial
- 10. Complicații
- 11. Prognoză
- 12. Tratament
  - 12.1 Infecții faringiene necomplicate la copii în afara perioadei neonatale
- 13. Prevenirea și vaccinarea
- 14. Caz clinic
- 15. Concluzii
- Literatură

1. ISTORIE

Gonoreea este una dintre cele mai vechi boli cunoscute de omenire, menționată în Vechiul Testament și în scrierile chinezești; a fost descrisă de Hipocrate în secolul al V-lea î.Hr., iar Galen i-a dat numele actual în secolul AL II-LEA D.HR.
d. C., care înseamnă „curgere de spermă”. Activitatea sexuală a fost recunoscută ca un factor de risc timpuriu, iar medicii greco-romani au prescris abstinența sexuală și spălarea ochilor pentru nou-născuți ca tratament.

Neisseria gonorrhoeae este un diplococ intracelular Gram-negativ identificat pentru prima dată în 1879 de Albert Neisser, medic asistent la clinica de dermatologie din Breslau. El a descris microorganismul cauzator al acestei boli venerice din exudatele pacienților cu uretrită și oftalmie neonatală. În 1882, Leistikow și Loeffler au fost primii care au cultivat agentul cauzator al gonoreei din puroi gonoragic proaspăt, unde acesta s-a aglomerat în diplococi asemănători unui cocoloaș. Doi ani mai târziu, Hans Gram, un bacteriolog danez, a facilitat identificarea gonococului folosind tehnicile de colorare cunoscute acum sub numele de colorare Gram, iar în 1885, Ernest Bum a izolat microorganismul într-un mediu artificial. Disponibilitatea sulfonamidelor în 1936 și a penicilinei în 1943 a reprezentat progrese semnificative în lupta împotriva gonoreei. Ulterior, în 1959, Cuaoma Deacon și asociații au introdus testul cu anticorpi fluorescenți pentru identificarea acestei specii, iar în 1964, Thayer și Martin au dezvoltat un mediu selectiv cu antibiotice, exclusiv pentru creșterea *N. gonorrhoeae,* care este utilizat în prezent cu unele modificări față de original.

Consecințele reproductive ale infecțiilor după pubertate (de exemplu, infertilitatea) și apariția continuă a rezistenței la noi clase de agenți antimicrobieni au menținut infecțiile gonococice în prim-plan ca o problemă globală de sănătate publică de-a lungul anilor.

2. DEFINIŢIE

Gonoreea este o boală infecțioasă specifică exclusiv oamenilor, cauzată de *Neisseria gonorrhoeae.* Acest microorganism este un diplococ gram-negativ care afectează în principal membranele

mucoase; transmiterea are loc aproape exclusiv prin contact sexual, inclusiv contact orogenital sau perinatal, și în unele cazuri la copii prin abuz sexual. Boala are un spectru foarte larg și poate varia de la un proces asimptomatic, localizat, cum ar fi faringoamigdalita în acest caz, până la o boală diseminată secundar. *Neisseria gonorrhoeae este* întotdeauna considerată un agent patogen uman, indiferent de locul izolării.

3. SINONIMIE

Gonoreea este cunoscută și sub denumirea de „blenoragie ", „purgații" sau „gută militară"; nu există alte sinonime pentru infecțiile respiratorii.

4. EPIDEMIOLOGIE

Bacteria *Neisseria gonorrhoeae* este agentul cauzator al gonoreei , o boală care afectează 60 de milioane de oameni anual, fiind a doua cea mai frecventă infecție bacteriană cu transmitere sexuală la nivel mondial. De exemplu, clinicile specializate raportează rate anuale de 327 de cazuri de gonoree la 100.000 de bărbați și 229 de cazuri la 100.000 de femei. În ultimul deceniu, au avut loc numeroase cazuri de transmitere endemică în Londra, Cleveland, Seattle, Sydney și Ontario, precum și mai multe epidemii în Grecia și în țările din Asia de Sud-Est. În Mexic, în 2006, au fost raportate 1.256 de cazuri de infecție gonococică, cu o rată de 1,17 la 100.000 de locuitori. Dintre acestea, 124 de cazuri au apărut la pacienți cu vârsta cuprinsă între 15 și 19 ani, 17 cazuri la copii cu vârsta cuprinsă între 10 și 14 ani, opt cazuri la copii cu vârsta cuprinsă între cinci și nouă ani, 14 cazuri la sugari cu vârsta cuprinsă între unu și patru ani și un caz la un pacient sub un an. În 2007, numărul de cazuri a crescut la 1.276, iar până în săptămâna epidemiologică 20 din 2008, în Mexic fuseseră raportate 448 de cazuri de infecție gonococică. Cu toate acestea, nu există date precise privind proporția de cazuri care corespund infecțiilor respiratorii și, în plus, astfel de statistici tind să fie o subestimare semnificativă, în mare parte pentru că medicii privați adesea nu raportează cazurile de infecții cu transmitere sexuală autorităților sanitare.

Literatura globală estimează că infecțiile diseminate în perioada neonatală sunt rare, reprezentând mai puțin de 1% din cazuri la această grupă de vârstă. Ratele de colonizare faringiană sunt de aproximativ 35%, de obicei cu un alt focar principal. Se estimează că infecția faringiană apare la 10% până la 20% dintre femeile heterosexuale cu gonoree și la 10% până la 25% dintre bărbații homosexuali. Transmiterea infecției cu *N. gonorrhoeae* de la un bărbat la o femeie este de aproximativ 50% prin contact, iar unele rapoarte indică faptul că probabilitatea crește la peste 90% după trei expuneri . Riscul ca un bărbat să contracteze o infecție simptomatică în timpul unui singur contact sexual cu o femeie cu o infecție cronică asimptomatică este de aproximativ 20% per episod de act sexual vaginal, o cifră care crește între 60% și 80% după patru sau mai multe expuneri. Aceste date sunt extrem de importante nu numai la adulți, ci și la populația pediatrică, deoarece în țara noastră există un număr mare de adolescenți cu o viață sexuală activă și practici oro-genitale care îi vor predispune la infecții faringiene, precum și adolescente însărcinate de la vârste mici de până la doisprezece ani, ținând cont de faptul că partenerii lor sunt adesea tineri mai în vârstă sau adulți care le vor transmite aceste infecții lor și, la rândul lor, copiilor lor în etapa perinatală.

În Statele Unite, se estimează că *în fiecare an apar 600.000 de noi infecții cu N. gonorrhoeae.* Cu 358.366 de cazuri raportate în 2006, gonoreea este a doua cauză principală de infecții cu transmitere sexuală din țară; incidența este cea mai mare în rândul fetelor adolescente cu vârste cuprinse între 15 și 19 ani. Din 1975 până în 1997, ratele gonoreei în Statele Unite au scăzut cu 74,3% în urma implementării programelor naționale de control. După 1997, ratele au stagnat; cu toate acestea, aceste rate au crescut în 2006 pentru al doilea an consecutiv, ajungând la 120,9 cazuri la 100.000 de locuitori, reprezentând o creștere de 5,5% față de 2005. În plus, ratele gonoreei în rândul bărbaților și femeilor au fost relativ similare în ultimii 10 ani. Deoarece infecțiile la femei sunt frecvent asimptomatice, se recomandă screening-ul de rutină pentru femeile active sexual din Statele Unite. Tratamentul și controlul gonoreei au fost complicate de capacitatea *Neisseria gonorrhoeae* de a dezvolta rezistență la agenții antimicrobieni. Apariția *N. gonorrhoeae* , producătoare de penicilinază , și a rezistenței mediate cromozomial la penicilină și tetraciclină în anii 1970 au dus în cele din urmă la abandonarea acestor medicamente în terapiile pentru gonoree. Din 1990, a fost raportată rezistența *N. gonorrhoeae la fluorochinolone, care a crescut în multe* părți ale lumii, inclusiv în Statele Unite. Ca urmare a prevalenței crescute a rezistenței la fluorochinolone în anumite locații și grupuri, Centrele pentru Controlul și Prevenirea Bolilor (CDC) au indicat că acestea nu vor mai fi recomandate pentru tratarea infecțiilor gonococice; în prezent, tratamentul recomandat de CDC pentru infecțiile gonococice este limitat în principal la o singură clasă de medicamente: cefalosporinele.

5. ETIOLOGIE

5.1 Taxonomie

Neisseria gonorrhoeae este clasificată taxonomic după cum urmează:

Regn: Protista.

Grupa I. Conform caracteristicilor fenotipice, aceasta include bacterii gram-negative care au un perete celular.

Ordin: *Neisseriales.*

Familie: *Neisseriaceae.*

Bacterii Gram-negative, sferice, nemotile, aerobe și facultativ anaerobe, heterotrofe, deoarece utilizează carbon organic și carbohidrați pentru nevoile lor metabolice. Celulele apar în perechi sau mase cu laturile adiacente aplatizate (diplococi). Sunt paraziți obligați ai membranelor mucoase la om.

GEN: *Neisseria* (numită după A. Neisser). Bacterii aerobe și facultativ anaerobe care apar în perechi cu joncțiuni aplatizate.

Specie: Neisseria gonorrhoeae.

Neisseria gonorrhoeae. Membrii genului *Neisseria sunt* - capnofili, oxidazo-pozitivi și catalază-pozitivi. Majoritatea speciilor cresc optim în medii umede între 35 și 37°C. În mod tradițional, se disting de alte *specii de Neisseria* prin izolare pe medii selective îmbogățite (Thayer-Martin, Martin-Lewis sau New York City) și prin capacitatea de a produce acid din glucoză, dar nu din maltoză, zaharoză sau lactoză, și de a reduce nitriții.

5.2 Morfologie

Neisseria gonorrhoeae este un diplococ Gram-negativ cu dimensiuni cuprinse între 0,6 și 1 μm în diametru, cu o dimensiune medie de aproximativ 0,8 μm. Cocii individuali au un

aspect de rinichi sau de boabe de cafea; atunci când microorganismele apar în perechi, fețele plate sau concave sunt adiacente. La microscopul optic, microorganismele apar ca diplococi intracelulari în interiorul neutrofilelor, uneori în număr mare; sunt oxidazo- și catalază-pozitivi. Acest aspect contribuie la identificarea unei infecții gonococice reale.

La izolarea inițială, gonococii cresc sub formă de colonii minuscule în interiorul unei margini circumscrise și, atunci când sunt colorați cu colorant Gram, apar ca diplococi Gram-negativi tipici, grupați și cu laturi aplatizate . Aceștia pot apărea ocazional în tetrade, în special când coloniile sunt tinere. Frotiurile preparate din culturi mai vechi pot prezenta celule umflate, cu o variație largă a intensității contracolorării cu safranină.

5.3 Ultrastructură

Neisseria gonorrhoeae nu are capsulă, iar suprafața sa exterioară este compusă din fimbrii, peri proteici lungi formați din subunități peptidice *(pili),* cu o greutate moleculară de aproximativ 20.000 de daltoni. Aceste subunități sunt compuse din 165 de aminoacizi și sunt considerate factori de virulență prezenți doar în tulpinile virulente. Proteinele I, II și III, precum și polizaharidele, sunt prezente în membrana externă trilaminară. Proteina III are o importanță redusă; proteina II este responsabilă de aderența acestei specii la celulele epiteliale, în timp ce proteina I traversează membrana celulară a gonococilor și formează baza clasificării lor serologice. Proteina I apare în trimeri pentru a forma pori la suprafață prin care unii nutrienți intră în celulă.

Neisseria gonorrhoeae conține mai multe plasmide în citoplasmă; 95% dintre tulpini posedă o plasmidă mică, „criptică" (cu greutate moleculară 2,4 x 10^{6}) cu funcție necunoscută. Alte două plasmide (cu greutate moleculară 3,4 x 10^{6} și 4,7 x 10^{6}) conțin gene care codifică producerea de β-lactamază, care provoacă rezistență la penicilină. Aceste plasmide sunt transmisibile de la un gonococ la altul prin conjugare. De asemenea, este de remarcat faptul că între 5 și 20% dintre gonococi conțin o plasmidă (cu greutate moleculară 3,4 $^{x\ 10^{6}}$ și 4,7 x $^{10^{6}\text{) care conține}}$ gene care codifică producerea de β-lactamază, care provoacă rezistență la penicilină.
24.5 X 10^{6}) cu genele care codifică conjugarea.

6. PATOGENIE

Neisseria gonorrhoeae este capabilă să infecteze o gamă largă de membrane mucoase care conțin epiteliu columnar non-scuamos. În decurs de o oră de la contact, gonococii aderă puternic la mucoasă prin intermediul fimbriilor și proteinelor membranei externe și sunt apoi internalizați de celula epitelială. În interiorul veziculelor, gonococii călătoresc prin celulă și ajung în spațiul subepitelial în decurs de una sau două zile. Lipooligozaharida (endotoxina) din *N. gonorrhoeae* induce o reacție inflamatorie puternică odată cu sosirea a numeroase leucocite polimorfonucleare la locul infecției. Nou-născuții se infectează în timpul trecerii prin canalul de naștere al mamelor cu infecție gonococică cervicală, în timp ce la copiii mai mari se transmite frecvent prin abuz sexual, iar la adolescenți prin contact oro-genital.

6.1 Mecanisme de patogenitate

Studiile timpurii privind patogenitatea *N. gonorrhoeae* nu au reușit să detecteze modificări ale tipurilor de colonii . La sfârșitul anilor 1960, Douglas Kellogg a descoperit că gonococii suferă variații de fază în timpul subculturii. Apoi, el a demonstrat că gonococii din coloniile mici posedă pili și sunt virulenți, în timp ce gonococii din coloniile mari subcultivate nu au pili și sunt avirulenți. El a denumit tipurile de colonii mici, strălucitoare și dense, tipice izolatelor recente de cazuri de gonoree T1 și T2, și coloniile mari T3, T4 și T5, care se caracterizează prin aplatizarea, granularea și lipsa strălucirii celorlalte tipuri de colonii observate în subculturi. Este important de menționat că propagarea tipurilor T1 și T2 poate fi realizată prin subculturi dacă coloniile individuale ale acestor tipuri sunt selectate prin observație microscopică. În prezent, oamenii de știință știu că variația fazei gonococice apare ca urmare a rearanjării cromozomiale la *tulpinile de N. gonorrhoeae.*

Este important de menționat că gonococii sunt agenți patogeni ai țesuturilor mucoase pe care le invadează și, ca atare, trebuie să persiste într-un mediu în care riscă să fie eliminați prin desprinderea celulelor epiteliale (vaginală, orală) și prin fluxul de fluide (secreții vaginale, secreții salivare). În acest mediu, sunt vulnerabili la acțiunea anticorpilor și trebuie să reziste distrugerii de către leucocitele polimorfonucleare. În plus, gonococii migrează din lumenul mucosal în submucoasă în timpul infecției, iar unele tulpini invadează fluxul sanguin. Această migrare necesită participarea simultană a ceea ce este considerată structura lor antigenică.

6.2 Structura antigenică (Tabelele 61-1 și 61-2)

Pili sau fimbrii. Pilii gonococici sunt serologic eterogeni și compuși din agregate elicoidale cu o structură tubulară. Aceștia măsoară aproximativ 7 nm în diametru și 2 pm în lungime. Fiecare subunitate are o greutate moleculară de 23.000 de daltoni și este formată din unități repetitive de piline, o proteină care conține 159 de aminoacizi. Aceștia cresc aderența *N. gonorrhoeae* la celulele gazdă și rezistența la fagocitoză.

Molecula de pilină are o grupare amino terminală care conține un procent ridicat de aminoacizi hidrofobi. Secvențele de aminoacizi din apropierea porțiunii din mijloc a moleculei sunt conservate; această parte a moleculei servește la aderența la celulele gazdă și este mai puțin importantă în răspunsul imun. Secvența de aminoacizi din apropierea grupării carboxil terminale (regiunea C) este foarte variabilă; această porțiune a moleculei este mai importantă în răspunsul imun. Modificările antigenelor pilinei apar ca urmare a rearanjării cromozomiale și a introducerii de noi gene în microorganism prin transformare. Pilinele aproape tuturor tulpinilor de *N. gonorrhoeae* sunt diferite din punct de vedere antigenic, iar o singură tulpină poate produce multe varietăți de pilină distincte din punct de vedere antigenic.

Proteinele membranei externe. În membrana externă a *N. gonorrhoeae se găsesc* trei proteine *,* numite:

Proteina I (Por). Aceasta traversează membrana celulară gonococică; este proteina cea mai predominantă și principală, greutatea sa moleculară variind între 36 și 39 kDa; este variabilă din punct de vedere antigenic și apare în trimeri pentru a forma pori la suprafață, prin care unii nutrienți pătrund în celulă. Tulpinile *de N. gonorrhoeae* cu proteina I cu greutate moleculară mare sunt mai rezistente la efectele bactericide ale serului.

Proteina II (Opa). Este sensibilă la căldură, greutatea sa moleculară variază între 27 și 29,5 kDa și este situată pe suprafața exterioară a membranei peretelui celular. Această proteină are rolul de a facilita aderența gonococilor în colonii, precum și aderența lor la celulele gazdă. Opa se găsește în tulpinile cu colonii opace, dar poate fi sau nu prezentă în colonii transparente. Prezența sa în tulpini este, de asemenea, asociată cu sensibilitatea gonococului la activitatea bactericidă a serului.

Proteina III (Rmp). Această proteină, a cărei greutate moleculară este de aproximativ 33 kdaltoni, persistă antigenic în toți gonococii; formează complexe cu proteina I pentru a produce molecule de porină gonococică (pori pe suprafața celulei) și este principalul situs de legare al IgG.

Una dintre moleculele care capătă o importanță deosebită în *N. gonorrhoeae* se numește **AniA** , care este indusă de proteinele membranei externe a acestei specii, deoarece este antigenul care a fost găsit cel mai frecvent la pacienții cu gonoree și din acest motiv se crede că joacă un rol principal în virulența bacteriei.

Lipooligozaharide. Acestea sunt componente de suprafață importante, legate de tipizarea, imunogenitatea și patogenitatea *tulpinilor de N. gonorrhoeae,* care conțin lipida A, deși polizaharida centrală pare să nu aibă lanțuri laterale antigenice specifice la unele tulpini ale acestui microorganism.

Peptidoglican. Acesta este eliberat în fragmente de gonococi în timpul dezvoltării lor, în special peptidoglican *O* - acetilat, care este responsabil pentru inducerea somnului.

I Cuadro 61-1. Heterogeneidad antigénica de *N. gonorrhoeae*

Antígeno	*Número de tipos*
Pilina	Cientos
Por (proteina I)	Por A con 18 subtipos Por B con 28 subtipos
Opa (proteína II)	Muchos (posiblemente cientos)
Rmp (proteina III)	Uno
Lipooligosacárido	Ocho o más
Fbp (proteína de unión a hierro)	Uno
Lip (H8)	Uno
IgA1 proteasa	Dos

Tomado de Brooks y col.

undele lente, activează sistemul complementului, induc febră și microorganism tranzitoriu al cavității bucale. Această specie este

I Cuadro 61-2. Factores de virulencia de *Neisseriagonorrhoeae*

Factor de virulencia	*Papel en la patogénesis*
Estructuras de superficie	
Pili	Median la adherencia a superficies mucosas Impiden la fagocitosis Regiones de variación antigénica mejoran la evasión inmune y hacen un cambio de vacunas basados en pilis
Lipooligosacáridos	Evocan la respuesta inflamatoria: activación del complemento, producción de citocinas y lisis de neutrófi- los
Proteínas externas de membrana	
Por 1-Por A/Por B	Resistencia a los efectos bactericidas del suero humano Promueven la invasión de células epiteliales
Proteínas Opa	Mejorar la adherencia mediada por pilis a las superficies mucosas; facilitan la invasión a células epiteliales; las regiones hipervariables contribuyen a la evasión inmune
Proteasa IgA1	Inactiva IgA1 en las superficies mucosas
Plasmados	Con frecuencia acarrean genes de resistencia antibiótica: etM; confiere resistencia a tetraciclina; TnA: tansposón de resistencia a ampicilina y genes 0-lactamasa
Mutación/transformación cromosómica	Alta resistencia a penicilina mediada en forma cromosómica; genes de bombas de flujo de antibióticos

Adv Exp Med Biol, 2008.

produc leziuni ale epiteliului; prin urmare, este posibil ca influența lor asupra patogenezei gonoreei să fie semnificativă.

Alte proteine. Mai multe proteine ale *N. gonorrhoeae, cu consistență antigenică constantă* , au roluri slab definite în patogeneză. **Lip (H8)** este o proteină de suprafață, modificabilă termic, la fel ca Opa (proteina II). **Ibp** (*proteina de legare a fierului*), similară ca greutate moleculară cu Por (proteina I), este exprimată atunci când aportul de fier disponibil este limitat, de exemplu, în infecția umană. Gonococii produc, de asemenea, o **protează IgA1** care scindează și inactivează IgA1, o imunoglobulină mucoasă importantă la om.

Gonococii au dezvoltat mecanisme pentru a trece frecvent de la o variantă antigenică (pilină, Opa sau lipooligozaharide) la o altă variantă antigenică a aceleiași molecule. Această variație apare la 1 din 10 până la 10 gonococi, o rată de schimbare foarte rapidă pentru bacterii. Deoarece pilina, Opa și lipooligozaharidele sunt antigene expuse la suprafața acestor microorganisme, ele sunt importante în răspunsul imun la infecție. Trecerea rapidă a moleculelor de la o variantă antigenică la alta ajută *N. gonorrhoeae să evite sistemul imunitar al gazdei. Antigenele N. gonorrhoeae* și heterogenitatea tipurilor sunt prezentate mai jos .

7. FIZIOPATOLOGIE

Neisseria gonorrhoeae nu face niciodată parte din microbiota orală normală. Prezența sa se datorează aproape întotdeauna practicilor sexuale oro-genitale și doar rareori diseminării hematogene, motiv pentru care este considerată un izolată în cazuri rare de gonoree orală din leziuni ale palatului, limbii, gingiilor și mucoasei orale și poate fi găsită în saliva pacienților afectați. Ca orice bacterie, *N. gonorrhoeae* se reproduce asexuat prin fisiune binară, producând două celule fiice de aproape aceeași dimensiune dintr-o singură celulă-mamă. Această diviziune este incompletă, deoarece septurile fiecăreia dintre celulele rezultate nu se separă și, prin urmare, acestea sunt aranjate în perechi. Acest diplococ este nemotil, aerob sau facultativ anaerob și crește cel mai bine la temperaturi între 35 și 37 ° C, într-o atmosferă cu 3 până la 5% CO2 și la un pH între 7,2 și 7,6. Gonococii suferă o autoliză rapidă atunci când sunt expuși la aerul ambiant, deshidratare, lumină ultravioletă, săruri de argint, fenol și căldură umedă la 55 ° C. Se disting de alte specii *de Neisseria* prin capacitatea lor de a converti glucoza, dar nu maltoza, zaharoza, lactoza, fructoza sau manoza, în acid folosind testul cu agar triptic cu cistină (CTA) și prin răspunsul lor pozitiv la testele de oxidază și catalază.

8. DIAGNOSTIC

8.1 Laborator

Colorația Gram a probelor faringiene este insuficientă pentru a detecta infecția și, prin urmare, nu este recomandată ca unic test (Fig. 61-1 până la 61-3; vezi insertul color). Testele serologice au o utilizare clinică limitată din cauza sensibilității lor scăzute (în jur de 70%). O gamă largă de teste au fost dezvoltate pentru a detecta antigenele gonococice în secreții. Acestea includ teste imunoenzimatice cu antigene policlonale împotriva gonococului,

anticorpi monoclonali împotriva antigenelor gonococice, hibridizarea ADN-ADN în teste rapide (deși nu foarte practice), reacția în lanț a polimerazei (PCR) sau varianta reacției în lanț a ligazei (LCR). Aceste teste au o sensibilitate și o specificitate ridicate și sunt relativ practice. În ciuda noilor metode de diagnostic, cultura rămâne standardul de aur, în special pentru situsurile non-genitale, cum ar fi faringele. De asemenea, este mai puțin costisitoare și nu necesită tehnologie avansată, permițând efectuarea ei în orice laborator. Alte teste în afară de cultura nu sunt aprobate de *Food and Drug Administration* (FDA) pentru utilizare în faringe. În plus, alte teste, cum ar fi testele de amplificare a acidului nucleic, au potențialul de a reacționa încrucișat cu *Neisseria* non-gonococică și alte microorganisme înrudite întâlnite frecvent în gât. În plus, testele de diagnostic altele decât cultura nu pot oferi rezultate privind sensibilitatea antimicrobiană. Mai mult, în cazurile de infecție persistentă după tratament, medicii ar trebui să efectueze atât teste de cultură, cât și teste de sensibilitate. În Statele Unite, se recomandă ca pacienții testați pentru infecția *cu N. gonorrhoeae* să fie evaluați și pentru alte infecții cu transmitere sexuală, cum ar fi *C. trachomatis,* sifilisul și HIV. În special, pacienții infectați cu *N. gonorrhoeae* sunt co-infectați cu *C. trachomatis în până la 35% din cazuri.*

8.2 Cultivare

Culturile faringiene pentru *N. gonorrhoeae* ar trebui luate în considerare la adolescenții activi sexual cu faringită, la contactele oro-genitale asimptomatice ale pacienților infectați, la pacienții cu boală diseminată la care nu sunt evidente alte situsuri de infecție inițială și la copiii care au fost abuzați sexual. Cultura rămâne, de asemenea, standardul în cazurile medico-legale. Sensibilitatea culturii este de 70 până la 90%. Culturile faringiene de rutină pentru screening-ul tuturor adolescenților activi sexual nu sunt rentabile, dar cultura faringiană ar trebui luată în considerare pentru cei cu antecedente de activitate sexuală oro-genitală frecventă.

Gonococii sunt bacterii fragile, cu creștere lentă, cu cerințe nutriționale foarte stricte. Deoarece este frecvent necesar să fie izolați din zone care conțin un număr mare de microorganisme din flora normală, cum ar fi tractul genital, și chiar din locații care pot adăposti alte *specii de Neisseria, cum ar fi orofaringele,* au fost dezvoltate medii speciale pentru izolarea *N. gonorrhoeae.*

Tehnicile de cultură sunt mai sensibile decât analiza microscopică. Majoritatea mediilor pentru cultivarea *N. gonorrhoeae* conțin sânge încălzit sau hemoglobină (cunoscută sub numele de mediu agar ciocolată datorită aspectului său maro închis), deoarece încălzirea provoacă formarea unui precipitat care este destul de eficient în absorbția produselor toxice prezente în agar și în alte componente ale mediului.

Unul dintre cele mai frecvent utilizate medii de cultură selective pentru izolarea primară a *N. gonorrhoeae* este cel conceput în 1964 de Thayer și Martin (mediu TM), suplimentat cu agar ciocolată și care conținea inițial antibioticele ristocetină și polimixină B. Ulterior, a apărut o versiune modificată a formulei originale, conținând vancomicină (3 pg/ml), colistină (7,5 pg/ml) și nistatină (12,5 pg/ml). Aceste substanțe antimicrobiene au fost adăugate pentru a inhiba în continuare microorganismele care ar putea crește ca și contaminanți ai mediului. Ulterior, Seth a adăugat lactat de trimetoprim (5 pg/ml) pentru a inhiba invazia speciilor de *Proteus* prezente uneori în probele cervicovaginale și rectale. Acest mediu este acum cunoscut sub numele de agar Thayer-Martin modificat.

În 1973, Faur și colegii săi au introdus un alt mediu selectiv, agarul NYC, la Laboratoarele de Sănătate Publică din New York. Acest mediu conține o bază protectoare agar-peptonă-amidon, suplimentată cu eritrocite de cal lizate și plasmă de cal citrată în loc de hemoglobină. Se adaugă dializat de drojdie și dextroză pentru a crește recuperarea tulpinilor de *N. gonorrhoeae* . Între timp, Granato și colegii săi au demonstrat că hemoglobina din eritrocitele de cal lizate nu era o componentă necesară pentru creșterea acestor microorganisme. Probele orofaringiene ar trebui inoculate pe medii selective, deoarece flora abundentă și cu creștere rapidă din aceste zone va masca orice gonococ care ar putea fi prezent pe un mediu neselectiv. În plus, tampoanele cu probele ar trebui rulate ferm pe mediul selectiv în formă de „Z", iar apoi o buclă sau un ac ar trebui trecut peste liniile de inoculare, pentru a facilita detectarea coloniilor de *N. gonorrhoeae* la periferia suprafeței mediului, departe de zona de inoculare primară a probei.

Culturile sunt incubate la 35 ° C într-o atmosferă cu 3-5% CO_2 . Nivelul $_{de\ CO_2}$ este important deoarece concentrațiile mai mici pot împiedica creșterea microorganismului, în timp ce concentrațiile mai mari inhibă creșterea liniilor de inoculare, facilitând astfel detectarea *coloniilor de N. gonorrhoeae.* Baloanele de extincție (metoda lumânării) sunt satisfăcătoare pentru incubarea mediilor de cultură, deoarece nivelul de $CO_{2\ din}$ aceste baloane este de aproximativ 3%. Dacă se utilizează acest sistem, lumânările trebuie să fie albe sau fabricate din ceară de albine. Atmosfera de incubare trebuie să fie umedă, iar în baloanele de extincție, evaporarea din mediu în timpul incubării asigură o umiditate suficientă. Mediile de cultură pentru izolarea N. *gonorrhoeae,* precum și a altor specii *de Neisseria* , trebuie incubate timp de 72 de ore și verificate la fiecare 24 de ore.

Pe medii îmbogățite (de exemplu, Mueller-Hinton, Thayer-Martin modificat), *N. gonorrhoeae* formează colonii convexe, strălucitoare, proeminente, mucoide, cu diametrul de 1 până la 5 mm, în decurs de 48 de ore. Coloniile sunt transparente sau opace, nepigmentate și nehemolitice. În general, gonococii

Acestea produc colonii mai mici decât alte specii de Neisseria.

9. DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

Cuadro 61-3. Incidencia de infecciones neonatales gonocócicas entre neonatos nacidos de madres con infección gonocócica

Sitio involucrado	*Tasa de positividad de cultivos*	*Población*
Infección conjuntiva!	0 a 10%	Neonatos expuestos que recibieron profilaxis ocular
Colonización de líquido gástrico	26 a 40%	Neonatos de madres con infección gonocócica
Colonización orofaríngea	35%	Neonatos con oftalmía gonocócica
Enfermedad diseminada	0 a 1%	Neonatos con infección gonocócica

Semin Pediatr Infect Dis, 2005;16:258-270.

Gonococii care necesită arginină, hipoxantină și uracil tind să crească mai lent în cultura primară. Gonococii izolați din probe clinice sau conservați prin subcultură selectivă prezintă de obicei colonii mici care conțin bacterii cu pili (fimbrii). Colonii mai mari care conțin microorganisme fără pili se formează și în subculturi neselective. Sunt prezente și variante opace și transparente ale tipurilor de colonii mici și mari; coloniile opace sunt asociate cu prezența proteinei Opa (proteina II) expusă la suprafață.

8.3 Clinic

8.3.1 Infecții gonococice perinatale

Ratele infecțiilor gonococice la nou-născuți reflectă prevalența infecțiilor în rândul femeilor însărcinate și provin din contactul cu secrețiile de pe suprafețele mucoase infectate, care pot provoca, pe lângă oftalmia neonatală, infecții nazale și otice externe. Rinita a fost descrisă și în timpul oftalmiei, dar aceste constatări sunt mai puțin frecvente. Colonizarea gonococică a orofaringelui sau a lichidului gastric este relativ frecventă la sugarii expuși perinatal. Incidența colonizării și a bolii gonococice la nou-născuții expuși la *N. gonorrhoeae* este prezentată în Tabelul 61-3 și Figura 61-4.

8.3.2 Gonoreea faringiană

Infecția faringiană gonococică la toate grupele de vârstă, după perioada neonatală, se dobândește prin contact orogenital; transmiterea gură-la-gură prin sărut sau autocontaminare în urma infecției anogenitale reprezintă doar unele cazuri. La copiii abuzați sexual, faringele poate fi singurul loc al infecției. La adolescenții activi sexual, faringita gonococică poate apărea singură sau însoțită de infecție a tractului urogenital; poate fi asimptomatică, fără dovezi de inflamație, sau poate prezenta o faringoamigdalită exudativă care seamănă cu o infecție virală sau *cu streptococi de grup A.* Perioada de incubație este de obicei de două până la șapte zile. Limfadenopatia poate fi prezentă în unele cazuri. Culturile pentru *N. gonorrhoeae* trebuie luate în considerare la adolescenții activi sexual cu faringită, la copiii cu boală diseminată la care nu sunt evidente alte situsuri de infecție inițială și la cei la care se suspectează abuz sexual. O infecție faringiană se poate vindeca spontan în 10 până la 12 săptămâni, dar trebuie tratată imediat ce este recunoscută, deoarece poate fi factorul predispozant pentru o infecție diseminată hematogenă care afectează pielea și articulațiile (sindromul artrită-dermatită) și apare la mai mult de 3% dintre pacienții cu gonoree mucoasă netratată.

Faringoamigdalită virală.

Faringoamigdalita cauzată de *streptococul* de grup A.

10. COMPLICAȚII

Consecințele potențiale asupra reproducerii ale infecțiilor gonococice, rezistența în continuă creștere la agenți

Fig. 61-4. Oftalmită gonococică. *(Semin Pediatr Infect Dis,* 2005; 16:258-270.)

antimicrobienele, iar disproporția cazurilor din clinicile publice continuă să plaseze infecția *cu N. gonorrhoeae* drept una dintre principalele probleme de sănătate publică.

La nou-născuții din mame cu gonoree, gonococul provoacă în principal oftalmie *neonatală,* infecții ale rănilor, inclusiv abcese ale scalpului (frecvent asociate cu monitorizare), rinită și vaginită. Infecția diseminată poate apărea de la orice piele sau mucoasă colonizată sau infectată și poate duce la sepsis, meningită, artrită septică sau endocardită. La copiii prepubertali, infecția gonococică afectează de obicei tractul genital și este aproape întotdeauna transmisă sexual. Extinderea la tractul genital superior poate apărea la fete. Uretrită, infecții anorectale și infecții faringoamigdaliene pot apărea la băieți. La adolescenți,

ca și la adulți, cele mai frecvente manifestări clinice ale gonoreei sunt uretrită, endocervicita și salpingita la femei și uretrită la bărbați. Infecțiile faringiene și rectale, precum și boala diseminată, pot include artrită reactivă sau artrită septică. Ratele de gonoree sunt mai mari la adolescentele însărcinate decât la adulți, cu mai multe complicații precum avort spontan, amenințarea de naștere prematură, prematuritatea, ruptura prematură a membranelor și infecția intraamniotică. În plus, eșecul detectării și izolării *N. gonorrhoeae* poate avea consecințe sociale semnificative pentru copii și familiile acestora în cazurile de suspiciunea de abuz sexual în scopuri legale, din cauza posibilității de rezultate fals pozitive cu metode non-cultură.

11. PROGNOZĂ

Diagnosticul precoce și tratamentul adecvat asigură o recuperare completă după infecția gonococică necomplicată. Tratamentul întârziat poate duce la complicații și sechele permanente. Ratele de vindecare pentru infecțiile gonococice, atunci când sunt recunoscute din timp și fără afectare sistemică, sunt aproape de 100%.

12. TRATAMENT

Dintr-o perspectivă istorică, eficacitatea compușilor antimicrobieni utilizați pentru tratarea gonoreei a fost compromisă din cauza capacității *Neisseria gonorrhoeae* de a dezvolta mecanisme de rezistență. Penicilinele, sulfonamidele și tetraciclinele au încetat treptat să mai fie tratamentul de primă linie pentru infecțiile *cu N. gonorrhoeae* , necesitând utilizarea de noi antimicrobiene. În Spania, de exemplu, au fost publicate mai multe studii care confirmă acest lucru. Într-un studiu recent asupra gonococilor izolați între 1992 și 1999, 37,5% au fost producători de beta-lactamază; dintre non-producători, 70% au prezentat rezistență intermediară la penicilină, iar 6,4% rezistență la nivel ridicat. În ceea ce privește tetraciclina, 54,2% dintre tulpini au prezentat o susceptibilitate intermediară, iar 32,3% au fost rezistente. Din cauza acestei situații, antimicrobienele recomandate în prezent ca tratament de primă linie pentru infecția gonococică necomplicată sunt cefalosporinele cu spectru larg (cefiximă sau ceftriaxonă) sau fluorochinolonele (ofloxacină sau ciprofloxacină) în unele cazuri și în anumite țări, deoarece prezintă o bună activitate împotriva *N. gonorrhoeae* , inclusiv a tulpinilor rezistente la penicilină, sulfonamide sau tetracicline. - Acești compuși oferă avantaje semnificative, cum ar fi o bună tolerabilitate, un cost rezonabil și, mai presus de toate, administrarea în doză unică (ceftriaxonă, 250 mg intramuscular; cefiximă, 400 mg oral; ciprofloxacină, 500 mg oral; ofloxacină, 400 mg oral), ceea ce facilitează foarte mult aderența la tratament. Conform ghidurilor menționate mai sus, ratele de vindecare pentru gonoreea necomplicată sunt foarte mari, cu cifre de 97,1% pentru cefiximă, 98,4% pentru ofloxacină, 99,1% pentru ceftriaxonă și 99,8% pentru ciprofloxacină.

Recomandările CDC din 2006 sugerează că fluorochinolonele nu ar trebui utilizate pentru *infecțiile cu N. gonorrhoeae în statele California și Hawaii,* deoarece frecvența rezistenței a crescut la rate de până la 25% în aceste state în 2005. Cefixima, care nu a fost disponibilă timp de mulți ani, este acum disponibilă în Statele Unite și este accesibilă și în Mexic. Cu toate acestea, literatura de specialitate indică faptul că, în ciuda faptului că este medicamentul de elecție pentru infecțiile gonococice, este mai puțin eficient în eradicarea acestor infecții faringiene.

12.1 Infecții faringiene necomplicate la copii în afara perioadei neonatale

Infecțiile gonococice ale faringelui sunt mai dificil de eradicat decât cele ale situsurilor urogenitale sau anorectale. Puține antimicrobiene pot atinge rate de vindecare de peste 90% în infecțiile faringiene gonococice.

coinfecția cu Chlamydia este neobișnuită la nivelul faringelui , coinfecția apare uneori și la nivelul organelor genitale, așa că se recomandă și tratamentul pentru *Chlamydia* (Tabelele 61-4 până la 61-6).

13. PREVENȚIE ȘI VACCINARE

Toate cazurile de infecție gonococică trebuie raportate - autorităților de sănătate publică. Trebuie depuse eforturi pentru a evalua, consilia și trata toți contactele sexuale adulți care sunt sursa infecțiilor gonococice la copii. Se recomandă precauții standard la spitalizarea pacienților cu infecții gonococice; aceste măsuri includ nou-născuții cu oftalmologie *neonatală* . - Prevenirea infecțiilor gonococice se realizează în principal prin educație publică și utilizarea contraceptivelor de barieră (prezervative). Profilaxia antibiotică, atât înainte, cât și după expunere, este de obicei eficientă; cu toate acestea, majoritatea persoanelor utilizează doze necorespunzătoare, ceea ce prelungește doar perioada de incubație și duce la selectarea de tulpini rezistente. Prin urmare, profilaxia trebuie administrată în mod corespunzător, cu aceleași antimicrobiene utilizate împotriva infecțiilor gonococice necomplicate.

Durata prelungită a actualei pandemii de gonoree a dus la căutarea unui vaccin eficient, sigur, ieftin și ușor de transportat și depozitat, care ar oferi o soluție mai eficientă și pe termen lung în domeniul prevenției. Cu toate acestea, proiectarea imunogenelor trebuie să țină cont de: *a*) variația antigenică a gonococului; *b)* capacitatea—

Tabelul 61-4. Tratament (pe baza recomandărilor CDC și AAP, 2006~)

Copii prepuberți cu greutatea <45 kg

Ceftriaxonă, 125 mg, intramuscular, doză unică sau
Trimetoprim-sulfametoxazol, 5 zile, PO, la cei cărora nu li se pot administra cefalosporine sau chinolone
+
Azitromicină, 20 mg/kg (maxim 1 g), doză unică
infecția *cu Chlamydia* dacă aceasta nu este exclusă sau
Eritromicină, 50 mg/kg/zi (maxim 2 g/zi) împărțită în patru doze timp de șapte zile

Copii prepubescenți cu greutatea >45 kg și adolescenți

Ceftriaxonă, 125 mg, intramuscular, doză unică
Schemele alternative pentru infecțiile necomplicate includ ceftizoximă, cefotaximă, cefotetan și cefoxitină. Spectinomicina nu este recomandată pentru faringită.
sau
Cefiximă 400 mg PO doză unică
Experiența la adulți sugerează că poate fi luat în considerare utilizarea la copii, dar există puține date disponibile pentru a confirma eficacitatea sa în cazul infecțiilor gonococice la copii.
Ciprofloxacină, 500 mg, PO, doză unică sau
Ofloxacină, 400 mg, PO, doză unică sau
Levofloxacină, 250 mg, PO, doză unică
Chinolonele nu trebuie utilizate pentru infecții la bărbații homosexuali sau la cei cu antecedente recente de călătorii sau la partenerii acestora, pentru infecții dobândite în California sau Hawaii sau pentru infecții respiratorii cu prevalență ridicată a rezistenței la fluorochinolone.
+
Doxiciclină, 100 mg, PO, de două ori pe zi, timp de șapte zile
Utilizarea de rutină nu este recomandată la copiii sub opt ani sau
Azitromicină, 1 g, PO, doză unică

În cazul cuplurilor adolescente cu infecții gonococice, trebuie efectuată evaluare și tratament.

Capacitatea organismului uman de a dezvolta imunitate; *c)* posibilitatea creării de modele experimentale care reproduc procesele infecțioase și imune; și *d)* posibilitatea prevenirii eludării sistemului imunitar de către infecțiile subclinice. Cercetările pentru dezvoltarea de vaccinuri împotriva infecțiilor gonococice au fost efectuate timp de mai bine de 30 de ani, cu puțin succes până în prezent, iar doi factori au împiedicat dezvoltarea vaccinurilor: 1) variația antigenică rapidă a proteinelor de suprafață gonococice și 2) faptul că infecția genitală naturală nu induce un răspuns imun suficient pentru a preveni reinfectarea ulterioară cu aceeași tulpină. Analizele moleculare recente sugerează că proteinele care leagă transferina (Tbps) pot avea potențial ca antigene vaccinale, deoarece sunt expuse pe suprafața microbiană, sunt exprimate în toate tulpinile și au secvențe conservate. Cu toate acestea, infecția naturală generează un răspuns anticorp local sau sistemic redus la Tbps. Combinațiile de antigene proteice gonococice multiple sunt cele mai promițătoare pentru dezvoltarea vaccinurilor.

14. CAZ CLINIC

O mamă își aduce fiica de opt ani la cabinetul medicului pentru că a observat că fetița are ganglionii limfatici umflați la nivelul gâtului.

Cuadro 61-5. Tratamiento de infecciones gonocócicas diseminadas en niños fuera del periodo neonatal

Niños prepúberes con peso <45 kg

Ceftriaxona, 50 mg/kg/día (máximo, 1 g/día), IV o IM, una vez al día, siete a 14 días *Niños prepúberes con peso >45 kg y adolescentes*
Ceftriaxona, 1 g, IV o IM, una vez al día, siete a 14 días
o bien
Cefotaxima, 1 g, IV, c/8 h, siete a 14 días

Se requiere hospitalización. La terapia parenteral puede descontinuarse 24 a 48 horas después de que haya mejoría, y completar con un agente antimicrobiano oral apropiado. También debe administrarse un régimen para tratamiento de posible coinfección con *C. trachomatis* de acuerdo con la edad.

Cuadro 61-6. Tratamiento de infecciones gonocócicas en el periodo neonatal

Enfermedad	*Régimen y comentario*
Neonatos nacidos de madres con infección gonocócica	Ceftriaxona, 25 a 50 mg/kg, IV o IM. No exceder de 125 mg; dosis única o bien Cefotaxima, 100 mg/kg, IV o IM, dosis única
Infección localizada (rinitis, faringitis)	Cefotaxima, 100 mg/kg, IV o IM, dosis única
Infección diseminada	Ceftriaxona, 25 a 50 mg/kg, IV o IM, una vez al día por siete días o bien Cefotaxima, 100 a 150 mg/kg/día, IV o IM, divididos en tres dosis por siete días

La ceftriaxona debe darse con cautela a neonatos con hiperbilirrubinemia, en especial en prematuros.

Mama relatează că fata folosește mult limbaj sexual pentru adulți, că notele ei la școală au scăzut în ultimele luni și că este mai tăcută, mai retrasă și interacționează mai puțin cu ea. Mama relatează că iubitul ei stă cu fata în timp ce lucrează după-amiaza; el nu este prezent la birou în momentul vizitei, dar nu i-a menționat mamei nicio problemă acasă. Când fata este interogată singură și întrebată dacă a fost atinsă nepotrivit pe corp împotriva voinței ei, ea începe să plângă și spune: „Mă atinge". Ea explică faptul că iubitul mamei sale i-a atins părțile intime și a forțat-o să-i atingă și să-i sărute organele genitale. Se temea că mama ei s-ar putea enerva dacă i-ar spune despre asta. La examenul fizic, abdomenul ei este moale, nu este sensibil, iar examenul anogenital relevă doar eritem, scurgeri vaginale albicioase rare și nicio modificare a himenului. Se efectuează un montaj umed, care este negativ pentru tricomoniază, vaginoză bacteriană și *Candida.* O cultură din secrețiile vaginale este negativă pentru *C. trachomatis* și *N. gonorrhoeae.* O examinare repetată relevă limfadenopatie cervicală și hiperemie faringiană, fără alte constatări. Se recoltează un tampon, care prezintă coci gram-negativi perechi; o cultură faringiană ulterioară pentru *N. gonorrhoeae este pozitivă.*

Care este cea mai bună metodă de gestionare a acestei afecțiuni? Care este următorul pas în evaluare?

Cea mai bună soluție este tratarea infecției cu o singură doză de ceftriaxonă, 125 mg, intramuscular. Următorul pas este să solicitați teste pentru HIV, hepatită B și sifilis. Anunțați serviciile de protecție a copilului și autoritățile și oferiți sprijin psihologic.

15. CONCLUZII

Gonoreea este recunoscută încă din antichitate, iar peste 60 de milioane de cazuri noi apar în întreaga lume în fiecare an. S-au aflat multe despre patogeneza moleculară a infecției cu *Neisseria gonorrhoeae* , dar imunitatea față de infecția naturală nu protejează împotriva reinfectării cu aceeași tulpină, iar obiectivul unui vaccin protector rămâne nerezolvat. *Neisseria gonorrhoeae* este considerată un agent patogen uman obligatoriu; gama de boli pe care le provoacă este bine stabilită, iar locul său de acțiune sunt membranele mucoase. În unele cazuri, este asimptomatică, în timp ce în altele, provoacă inflamație și invazia țesuturilor mai profunde sau chiar diseminare sistemică. Nou-născuții devin colonizați în timpul trecerii prin canalul de naștere al unei mame infectate. Infecțiile faringiene la copiii mici sunt aproape întotdeauna dobândite prin abuz sexual sau de la un adult infectat, iar la adolescenți, sunt dobândite prin contact oro-genital în timpul activității sexuale. Boala invazivă poate apărea la orice vârstă, dar este rară. Cultura este necesară la copii pentru diagnostic și în scopuri medico-legale. Tulpinile *de N. gonorrhoeae* au dezvoltat rezistență la multe clase de antibiotice , iar profilul de rezistență variază în funcție de fiecare regiune geografică și chiar în cadrul aceleiași regiuni.

BIBLIOGRAFIE

Academia Americană de Pediatrie. Infecții gonococice. En: Pickering LK (ed.). Cartea Roșie 2006: Raportul Comitetului pentru Boli Infecțioase (ediția a 27-a). Elk Grove Village, IL, Academia Americană de Pediatrie, 2006:301-309.

Bauer HM, Wohlfeiler MJ *și colab.* Boli cu transmitere sexuală. Ghiduri din California pentru terapia accelerată în parteneriat pentru *Chlamydia trachomatis* și *Neisseria gonorrhoeae. Asociația Californiană pentru Controlul Bolilor cu Transmitere Sexuală,* 2008;35(3):314-319.

Beverly A, Bailey G, Schwebke J. Mediu Tray GC versus plăci de agar Thayer Martin modificate pentru diagnosticarea gonoreei din specimenele endocervicale. *J Clin Microbiol,* 2000;38(19):3825-6.

Bovre K. Familia VIII. *Neisseriaceae* Prevot 1933, 119. În: Krieg NR, Holt JG (eds.). Manualul de bacteriologie sistematică al lui Bergey. Vol. 1. Baltimore: Williams și Wilkins, 1984:288-290.

Brooks GF, Butel JS, Morse SA. Neisserias. În: Microbiologie medicală a lui Jawetz, Melnick și Adelberg. Ediția a 18-a . Mexic: El Manual Moderno, 2005:292-299.

Centrele pentru Controlul și Prevenirea Bolilor. Ghiduri pentru tratamentul bolilor cu transmitere sexuală. *MMWR Morb Mortal Wkly Report* , 2006;55(nr. RR 11):42-49.

Gómez DB, Torales NT, Eguiza LS, Xochihua LD, Coria JL. Gonoree. În: González NS, Gómez DB, Torales NT (eds). Boli infecțioase clinice pediatrice. a 7-a ed. Mexic: McGraw-Hill, 2004:339-350.

Gutman LT. Infecții gonococice. En: Remington JS, Klein JO (eds). Boli infecțioase ale fătului și nou-născutului. Ediția a 5 -a . Philadelphia: WB Saunders Co., 2001;1199-1215.

Hammerschlag MR, Rawstron SA, Bromberg K. Boli cu transmitere sexuală . Autor: Gershon AA, Hotez PT, Katz SL (eds). Bolile infecțioase Krugman la copii. Ediția a 11 -a . Philadelphia: Mosby Inc, 2004:563-570.

Hansfield HH, Sparling PF. *Neisseria gonorrhoeae.* Autor: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). Principii și practică în bolile infecțioase. Ediția a 6 -a . New York: Churchill Livingstone Inc, 2005;2514-2527.

Janda WM, Knapp JS. *Neisseria* și *Moraxella catarrhalis.* Autor: Murray PR,

Baron EJ, Jorgensen JH, *et al.* Manual de microbiologie clinică. Ediția a 8-a. Washington, DC: Societatea Americană de Microbiologie, 2002:585-608.

MacDonald N, Mailman T, Desai S. Infecții gonococice la nou-născuți și adolescenți. *Adv Exp Med Biol,* 2008;609:108-30.

Martin IMC, Hoffmann S, Ison CA. Supravegherea Europeană a Infecțiilor cu Transmitere Sexuală (ESSTI): primele date combinate privind sensibilitatea antimicrobiană pentru *Neisseria gonorrhoeae* în Europa de Vest. *J Antimicrob Chemother* , 2006;58:587-593.

Merz AJ, So M. Interacțiunile *Neisseriae patogene* cu membranele celulare epiteliale. *Ann Rev Cell Dev Biol,* 2000;16:423-457.

Náder-García E, Mondragón-Jainies VA, CJ Conde-González. Utilizarea biologiei moleculare pentru caracterizarea epidemiologică a *Neisseria - gonorrhoeae. Salud Pública Mex,* 1992;31:292-300.

Otero L, Villar H, și alții. *Neisseria gonorrhoeae rezistentă la chinolone* : o nouă problemă de sănătate publică în Spania. *Enferm Infecc Microbiol Clin,* 2002;20(3):123-6.

Pardi G, și colab. Câteva considerații asupra *Neisseria gonorrhoeae. Acta Odontológica Venezolana* , 2004;42(2):1-6.

Sistemul informațional unic pentru supraveghere epidemiologică/Direcția Generală de Epidemiologie/SSA. Buletinul epidemiologic. Anuarele morbidității. Disponibil la http://www.dgepi.salud.gob.mx .

Villagrana Z, Jr. Gonoree. În: Casanova RG, Ortiz IFJ, Reyna FJ (eds). Infecții cu transmitere sexuală. Ediția 1. Mexic: Alfil Editores, 2004: 181-198.

Woods C. Gonoree. În: Feigin RD, Cherry JD (eds). Manual de boli infecțioase pediatrice. Ediția a 5-a . Philadelphia: WB Saunders Co, 2003:1280 1304.

Woods CR. Infecții gonococice la nou-născuți și copii mici. *Semin Pediatr Infect Dis,* 2005;16:258-270.

Organizația Mondială a Sănătății la nivel global. Prevalența și incidența anumitor boli cu transmitere sexuală vindecabile. Organizația Mondială a Sănătății, 2001. Disponibil la: www.who.int/docstore/hiv/GRSTI/004.htm .

CAPÍTULO 62

Pneumonia cauzată de *Ureaplasma urealyticum*

Dr. Francisco Javier Ávila Cortés / Dr. Javier Ortíz Ibarra / Dr. Raúl Soria Villa

Conținut

- 1. Istoric
- 2. Epidemiologie
- 3. Etiologie
- 4. Patogeneză
- 5. Tablou clinic
- 6. Constatări histopatologic
- 7. Diagnostic
- 8. Diagnostic microbiologic
- 9. Tratament
- Literatură

1. ISTORIE

Încă din anii 1950, observațiile au arătat că mamele tratate cu antimicrobiene, în special cu tetraciclină, au avut o incidență mai mică de naștere prematură. În paralel, în 1954, Shepard a făcut progrese în identificarea micoplasmelor, care sunt microorganisme procariote cărora le lipsește perete celular.

a fost propus numele *de Ureaplasma urealyticum* pentru o nouă specie aparținând genului *Ureaplasma,* familia *Mycoplasmatacea,* care se distinge de micoplasme prin prezența enzimei urează, capabilă să metabolizeze ureea. În 2002, folosind tehnici de reacție în lanț a polimerazei moleculare (PCR), au fost identificate două specii: *Ureaplasma urealyticum* și *Ureaplasma parvum.*

2. EPIDEMIOLOGIE

Cel mai mare rezervor este tractul genital feminin, în special la femeile însărcinate, în până la 40 până la 80% din cazuri.

Factorii de colonizare includ mamele care nasc pentru prima dată, adolescentele, statutul social scăzut, antecedentele de boli cu transmitere sexuală, promiscuitatea sexuală, vaginoza bacteriană (29%) și utilizarea contraceptivelor orale.

În Mexic, la Institutul Național de Perinatologie, în perioada 1995-1998, au fost raportate cazuri trimise la clinica de infecții cu transmitere sexuală. Dintr-un total de 1.783 de cazuri, 3,9% (71 de cazuri) au fost testate pozitiv pentru *Mycoplasma hominis* (64,7%) și *Ureaplasma urealyticum* (35,3%). În majoritatea cazurilor, antecedentele au inclus leucoree, cervicită, utilizare de sterilet, hidrosalpinx și ocluzie tubară, în procente variabile.

În plus, există o asociere cu alte microorganisme, cum ar fi *Gardnerella vaginalis, Streptococcus agalactiae, Candida albicans și Trichomonas vaginalis.* Colonizarea cu *Ureaplasma poate avea loc în timpul nașterii, dar în majoritatea cazurilor infecția* este autolimitată.

Între 45 și 75% dintre adulți devin colonizați în alte moduri atunci când devin activi sexual; adică sunt purtători asimptomatici . Deși microorganismele sunt de obicei oportuniste, riscul este adesea ridicat, în special pentru nou-născuți.

Prematuritatea este o cauză majoră de mortalitate cauzată de acest microorganism, în special la cei cu antecedente de corioamnionită și ruptură prematură a membranelor.

Într-un alt studiu realizat în Chile, în serviciul de neonatologie al Spitalului din El Salvador, s-a constatat că 46 până la 67% dintre culturile nou-născuților prematuri au fost pozitive , iar în același timp, la alți 33,3% dintre nou-născuții prematuri acestea au fost, de asemenea, pozitive.

3. ETIOLOGIE

Acest germen aparține clasei Mollicutes, ordinului *Mycoplasmates,* familiei *Mycoplasmataceae* , genului *Mycoplasma* . Speciile *Ureaplasma urealyticum* și *parvum* .

Sunt cele mai mici microorganisme cu viață liberă. Nu au un perete celular rigid și sunt delimitate de o unitate membranară cu trei straturi care conține un sterol. Cresc lent (în medie trei săptămâni). Au afinitate pentru membranele mucoase ale tractului respirator și genital.

Sunt rezistente la antibioticele care acționează la nivelul peretelui celular și sensibile la cele care acționează la nivel ribozomal; în plus, hidrolizează ureea pentru a produce ATP. Ele pot face frecvent parte din flora normală a tractului genitourinar la femei.

4. PATOGENIE

Când începe travaliul sau când membranele se rup , microorganismele pot urca în cavitatea amniotică. Orificiul cervical este calea obișnuită prin care microorganismele ajung la membranele extraplacentare și inițiază corioamniotita acută. Microorganismele se răspândesc pe suprafața stratului de celule corionice în decurs de 12 până la 24 de ore de la debutul infecției. Bacteriile pătrund în lichidul amniotic și, în acest stadiu, pot apărea complicații precum pneumonia *intrauterină* sau postpartum, bacteriemia și septicemia. Se crede că aceste complicații rezultă din inhalarea acestor bacterii de către făt.

5. TABLOUL CLINIC

Această afecțiune trebuie suspectată la toți nou-născuții, în special la sugarii prematuri cu antecedente de ruptură prematură de membrane (ROM), care dezvoltă detresă respiratorie severă sau sepsis clinic în a doua zi de viață. Radiografia toracică relevă infiltrate pneumonice bilaterale, iar răspunsul la antibioticele convenționale este foarte slab sau inexistent. Atunci când este necesar suport ventilator, cerințele sunt foarte mari.

În ciuda celor menționate mai sus, manifestarea bolii pulmonare cauzate de *Ureaplasma urealyticum* poate avea atât evoluție acută, cât și cronică și este asociată cu displazie bronhopulmonară, insuficiență respiratorie severă și deces.

6. CONSTATĂRI HISTOPATOLOGICE

Numărul de leucocite și neutrofile este de trei ori mai mare decât cel al altor microorganisme .

În plămâni, există un număr mare de macrofage și neutrofile în alveole, precum și infiltrare interstițială limfocitară și fibroză.

Infecția persistentă *cu Ureaplasma urealyticum* în plămâni contribuie la inflamația cronică și fibroza pulmonară la nou-născuții prematuri.

7. DIAGNOSTIC

Suspiciunea clinică este foarte importantă; antecedentele mamei cu vaginoză, leucoree, ruptură de membrane și naștere prematură, plus debutul brusc al detresei respiratorii, hemoleucograma foarte modificată și răspunsul slab la antibioticele convenționale, sunt importante pentru o suspiciune ridicată.

O radiografie toracică cu infiltrat difuz susține în continuare posibilitatea unei pneumonii *cu Ureaplasma urealyticum* .

8. DIAGNOSTIC MICROBIOLOGIC

Este dificil să se izoleze microorganismul din secrețiile respiratorii sau genito-urinare , iar în acest scop, mediile de cultură sunt speciale, deoarece conțin peptonă, extract de drojdie, infuzie de inimă, ser, acizi grași și colesterol, necesare pentru biosinteza membranei.

Întrucât multe laboratoare nu dispun de aceste mijloace sau de personalul cu experiență necesară pentru a procesa probele, diagnosticul devine și mai dificil.

Confirmarea ulterioară prin metode serologice ar putea - susține diagnosticul, dar chiar și așa, uneori sunt necesare două probe, a doua în stadiul de convalescență sau cronic când se observă o creștere a titrurilor de anticorpi.

Câteva teste serologice utile includ: imunofluorescența, inhibarea creșterii cu ser specific, fixarea complementului, anticorpii fluorescenți, hemaglutinarea și crioaglutinarea. Toate acestea sunt utile, dar au sensibilitate și specificitate variabile.

În ultima vreme, testul ELISA pentru detectarea anticorpilor, IgM sau IgG, a devenit mai util. Cu toate acestea, una dintre cele mai bune metode este PCR (testul de detectare genomică), care devine metoda de elecție. Aceste teste depășesc problemele inerente culturii, detectării antigenului și serologiei.

9. TRATAMENT

Medicamentul de elecție este eritromicina, care se administrează de preferință intravenos timp de 14 zile. Alte macrolide utile includ claritromicina. Chinolonele, în special ciprofloxacina, reprezintă o alternativă excelentă, deja aprobată pentru utilizare la copii, inclusiv la nou-născuți, tot timp de 14 zile.

LITERATURĂ

Alfa ME, Degagne P, *și alții.* Transmiterea *Ureaphome urealyticum* de la mame la sugari și prematuri. *Pediatr Rutec Dis,* 1995;14:341-5.

Cunningam CE, Macmillan JA. Alte specii de Mycoplasma. În: Long SS, Pikering LK, Provide LG (eds). Principii și practici pediatrice în bolile infecțioase. Ediția a 2-a . New York: Churchill Livingstone, 2003:1010-1014 .

Infecții *cu micoplasmă* și ureaplasmă . *Enf Infect Microbiol Clin,* 2006;54:557-565.

Gil Juarez C, Calderon BA, Montero Yañez A, Cedillo L. Detectarea *Myco plasma hominis* și *Ureaplasma urealyticum* la femei active sexual sau nu. *Rev Lat Amer Microbiol,* 1996;38:81-88.

González D, Coria P, Martínez A. Colonizarea nou-născuților și a sugarilor prematuri și a mamelor acestora de către *Ureaplasma urealyticum. Rev Chil Infectol,* Vol. 18, Nr. 4, 2001.

Granett M, Eschenbach D. Posibil rol al *Ureaplasma urealyticum* în ruptura prematură a membranelor fetale. *Pediatr Inf Dis,* 1986;5: 5253-7.

Koneman EW, Allen SD. Mycoplasma și ureaplasma. Diagnostic microbiologic, Capitolul 16. 1999:833-866.

Louis K, Ursi D, Goos Sene H, Lenin NM. Diagnostic molecular al infecțiilor căilor respiratorii cauzate de *Mycoplas ma pneumoniae* . *J Clin Microbiol,* 2003; 41:4915-4923.

Martínez M, Yurac C, Becker S. Compararea mediilor de cultură pentru izolarea *Ureaplasma urogenitalis* . *Rev Chil Infectol* , 1994;11: 102-5.

Ramírez IC, Casanova RJ, Ortiz IF. Prevalența infecției în tractul vaginal cu *Mycoplasma hominis și Ureaplasma urealyticum* la pacientele ginecologice de la Institutul Național de Perinatologie. *Boli Infecțioase și Microbiologie, vol.* 24, Nr. 1, ian.-mar.

Viscardi RM, Mamifin WM, Chen Chill J, Lynn SD, Angail HC. Patologia pulmonară la sugarii prematuri cu infecție *cu Ureaplasma urealyticum* . 2002; 5(2):141-150.

CAPÍTULO 63

Parazitoză pulmonară

Dr. Raúl Romero Cabello

Conținut

- 1. Introducere
- 2. Amebiaza
- 3. Malaria
- 4. Leishmanioză
- 5. Toxoplasmoza
- 6. Hidatidoză sau chist hidatidă
- 7. Paragonimiază
- 8. Schistosomioză
- 9. Ascarioză
- 10. Infecția cu anchilostome
- 11. Strongiloidiază
- 12. Trichinoză
- 13. Larva *migrans* pulmonar visceral
- Literatură

1. INTRODUCERE

Prezența paraziților în plămâni poate provoca diverse tipuri de leziuni, de la cele ușoare până la cele care pun viața în pericol. Atât protozoarele, cât și helminții cauzează frecvent parazitoze pulmonare; cele mai importante probleme parazitare care afectează plămânii sunt discutate mai jos.

2. AMEBIAZISĂ

Entamoeba histolytica poate apărea extraintestinal în regiunea toracică și poate afecta pleura, parenchimul pulmonar și pericardul, deși acest lucru este mai puțin frecvent la copii. Invazia pulmonară apare ca o extensie a unui abces hepatic și prin diseminare hematogenă. Prin contiguitate prin diafragmă, se poate răspândi în cavitatea pleurală, parenchimul pulmonar sau tractul respirator. Clinic, pacientul prezintă febră, hemoptizie, durere în umărul drept sau interscapulară, tuse seacă, stare generală de rău și pierdere în greutate.

Diagnosticul parazitologic poate fi stabilit prin examinarea microbiologică a sputei, a revărsatului pleural sau a materialului aspirat. Diagnosticul imunologic se efectuează prin cuantificarea anticorpilor IgM specifici și identificarea antigenelor amibiene; cele mai frecvent utilizate tehnici în prezent sunt ELISA și anticorpii monoclonali. Diagnosticul molecular este disponibil prin PCR din spută. Printre alte teste de laborator, o hemoleucogramă completă poate evidenția eozinofilie, dar aceasta este o constatare excepțională; în schimb, anemia oferă informații mai consistente.

Cele mai utile studii imagistice sunt constatările radiologice care arată supradenivelare a hemidiafragmului drept, zone de consolidare și abcese pulmonare sau revărsat pleural. Tratamentul constă în utilizarea de 5-nitroimidazoli și terapie de susținere.

3. MALARIE

Infecțiile pulmonare cauzate de specii din genul *Plasmodium produc* edeme și leziuni pulmonare, frecvent asociate, în cazurile de malarie pernicioasă, cu leziuni cerebrale, insuficiență renală, acidoză metabolică, coagulare intravasculară diseminată și sepsis bacterian. Leziunile pulmonare pot fi cauzate direct de paraziți; ca o consecință a supraîncărcării cu lichide; sau asociate cu pneumonie din cauza imunosupresiei produse de malarie. La copii, malaria se prezintă frecvent cu bronșită clinică. Manifestările clinice ale malariei la nivel pulmonar includ tuse ușoară până la severă, insuficiență respiratorie și deces. Ca în toate cazurile de malarie, diagnosticul se pune prin examinarea parazitologică a frotiurilor de sânge și a filmelor groase de sânge din sângele periferic. Tratamentul antiparazitar constă în clorochină, primachină sau halofantrină, lumefantrină, atovaquonă, artemisinină și dehidroartemisinină, în funcție de prezența formelor rezistente sau nerezistente.

4. LEISHMANIOZĂ

Leishmania donovani provoacă leishmanioză viscerală, cunoscută și sub numele de kala-azar, febră a morții sau febră Dum Dum, în funcție de regiunea lumii în care apare. Această boală protozoară este transmisă de artropode, la fel ca malaria; în acest caz, agentul este transmis de mușteleede nisip din genul *Lutzomyia.* Odată ce parazitul intră în corpul uman, acesta invadează celulele sistemului fagocitar mononuclear din tot corpul, în special în ganglionii limfatici, tractul digestiv, ficat, splină, piele și măduva osoasă. Formele parazitare ajung și în plămâni, dar în număr mult mai mic, unde pot duce la bronhopneumonie, bronșită și pneumonie. Diagnosticul parazitologic se efectuează prin examinarea biopsiilor ganglionilor limfatici, ficatului, splinei sau măduvei osoase

pentru examinarea microscopică a celulelor parazitate și prezența amastigotelor parazitului. De asemenea, se pot efectua studii imunologice pentru identificarea anticorpilor și antigenelor specifice. Leishmaniaza se tratează cu antimoniale pentavalente, cum ar fi glucantima și pentostam, și alternativ cu amfotericină B, pentamidină și miltefosină.

5. TOXOPLASMOZĂ

Este produsă de *Toxoplasma gondii,* dobândită odată cu chistul, trofozoitul și oochistul; produce liza celulelor de apărare în diverse țesuturi și necroză, printre altele la nivel pulmonar, cu care evoluează forme pulmonare de la ușoare la severe, cum ar fi pneumonia toxoplasmatică, care poate pune viața în pericol; la pacienții cu imunocompromis implicarea pulmonară și a sistemului nervos central este mai frecventă.

Diagnosticul parazitologic se efectuează prin biopsia ganglionilor limfatici și a altor țesuturi și prin studii imunologice; cele mai recomandate sunt hemaglutinarea indirectă, contraimunoelectroforeza, imunofluorescența, imunofluorescența indirectă și ELISA. Alte studii includ identificarea antigenului și testele moleculare pentru acid nucleic.

Tratamentul utilizează pirimetamină, spiramicină, sulfadiazină, trimetoprim cu sulfametoxazol și azitromicină.

6. Hidatidoză sau chist hidatic

Este cauzată de *Echinococcus granulosus* în stadiul tisular al ciclului de viață al tenia. Ingerarea ouălor de *Echinococcus granulosus* eliberează larve în intestinul subțire, care migrează în afara intestinului și ajung în plămâni, unde formează chisturi hidatice. Aceste chisturi rămân asimptomatice ani de zile până când apare o compresie semnificativă a țesuturilor adiacente, ducând la tuse, dureri în piept, hemoptizie (tuse cu sânge), dispnee (dificultăți de respirație) și senzație de matitate la percuție. Ruptura chistului în bronhii provoacă vărsături, iar ruptura în cavitatea pleurală provoacă revărsat pleural. La ruptura chistului, apar febră, tuse, respirație șuierătoare și reacții de hipersensibilitate, cum ar fi urticaria și anafilaxia. Diagnosticul în faza pulmonară se stabilește prin studii imagistice, care identifică opacități rotunjite sau imagini fluid-aerogene cu aspect ondulatoriu (semnul cameleonului), sau ulterior prin calcificări. Ruptura peretelui chistului în cavitatea pleurală are ca rezultat hidropneumotorax. Diagnosticul imunologic se efectuează prin hemaglutinare indirectă sau ELISA, identificarea antigenelor 5 și 8, anticorpi monoclonali și testul intradermic Casoni. Tratamentul chisturilor hidatice este chirurgical sau implică administrarea pe termen lung de medicamente antiparazitare, cum ar fi praziquantelul sau albendazolul.

7. PARAGONIMIAZĂ

Infecția se dobândește prin ingerarea larvelor de parazit din carnea de crab. Aceste larve penetrează peretele intestinal , ajung în cavitatea toracică și plămâni, unde se încapsulează. Aceasta duce la congestie, infiltrat inflamator, focare hemoragice și colaps, precum și la chisturi fibroase pulmonare care conțin ouă, situate în bronhii sau bronhiole. În această fază pulmonară a paragonimizei, simptomele clinice includ tuse, spută, hemoptizie, dureri în piept și stare generală de rău. Diagnosticul paragonimizei se face prin demonstrarea prezenței ouălor în scaun sau spută, prin examinarea revărsatelor pleurale (unde exudatul conține eozinofile) și prin utilizarea testelor intradermice, imunofluorescenței, hemaglutinării indirecte și ELISA. Hemoleucograma completă arată eozinofilie și leucocitoză. Studiile imagistice pot evidenția infiltrate tranzitorii, asemănătoare vatei, pneumotorax sau revărsat pleural. Paragonimiaza se tratează cu bitinol, iar uneori se utilizează praziquantel.

8. SCHISTOSOMIAZĂ

Schistosomioza este cauzată de *Schistosoma haematobium* , *mansoni* și *japonicum* . Infecția se dobândește prin intermediul larvelor care ajung în fluxul sanguin și în capilarele pulmonare, migrând ulterior, în funcție de caz, către venele mezenterice (*S. mansoni* și *S. japonicum*) sau venele vezicale *(S. haematobium)* . În timpul migrării lor către plămâni, acestea provoacă inflamația și embolizarea circulației pulmonare. Manifestările clinice în acest stadiu includ dispnee, respirație șuierătoare, tuse seacă, febră (boala Katayama), semne de hipertensiune pulmonară și *cor pulmonale* .

Pentru diagnostic, hemoleucograma evidențiază leucocitoză și eozinofilie; în studiile imagistice pulmonare se identifică infiltrate, noduli miliari fini, granuloame, cardiomegalie și dilatarea arterelor pulmonare.

Diagnosticul se realizează prin identificarea ouălor în scaun, urină și spută sau prin biopsii rectale, vezicale și hepatice. Tratamentul pentru această infecție parazitară se face cu bitinol, praziquan tel sau albendazol.

9. ASCARIOZĂ

Ascaris lumbricoides se dobândește prin ingerarea ouălor de *Ascaris lumbricoides* , iar leziunile pulmonare apar deoarece, în timpul ciclului de viață, larvele pătrund în plămâni, ajungând la alveole și migrând prin arborele traheobronșic către laringe. Pe măsură ce trec prin sistemul respirator, larvele rup pereții capilarelor și alveolelor , provocând inflamație și congestie și inducând exudarea mucusului și producerea de mucus;

Stimularea imună tisulară induce răspunsul mediat de eozinofile și ocazional unele fenomene de hipersensibilitate.

Simptomele respiratorii includ sindromul Löffler cu tuse, durere retrosternală, febră ușoară și, în cazuri rare, hemoptizie, pneumonie și respirație șuierătoare. Aceste simptome sunt foarte variabile și depind de numărul de larve care migrează prin țesutul pulmonar. Aceste simptome se remită în 10 zile. Examinarea radiologică în punctul culminant al infecției poate evidenția infiltrate pulmonare, care se remită, de asemenea, în timp. Analizele de sânge arată eozinofilie, iar examinarea microscopică a sputei relevă, de asemenea, eozinofile. Diagnosticul definitiv se pune prin identificarea ouălor de parazit în examenele de scaun.

Tratamentul antihelmintic poate fi efectuat cu mebendazol, albendazol sau ivermectină; aceasta din urmă este cea mai recomandată deoarece se obțin concentrații tisulare mai bune.

10. Infecția cu anchilostomiase

În Mexic, această infecție parazitară este cauzată de parazitul *Necator americanus,* prin pătrunderea larvelor filariforme prin piele. Larvele ajung în fluxul sanguin și apoi în plămâni, unde provoacă hemoragii, infiltrate celulare, focare de pneumonie și eozinofilie. Simptomele afectării pulmonare includ tusea, iar analizele de sânge relevă anemia și eozinofilie. Diagnosticul - acestei infecții parazitare în faza sa pulmonară se poate realiza prin identificarea larvelor în spută; alte metode de diagnostic includ identificarea ouălor sau larvelor în scaun sau conținutul duodenal. Tratamentul constă în administrarea de mebendazol, albendazol, pamoat de pirantel, piperazină, ivermectină și nitazoxanidă.

11. STRONGILIDOZĂ

Această infecție parazitară începe prin pătrunderea larvelor filariforme de *Strongyloides stercoralis* în piele; ulterior, prin fluxul sanguin, ajung în plămâni, unde provoacă o reacție inflamatorie, fibroză, hemoragii, pneumonită difuză, focare de consolidare și revărsate pleurale. Manifestările clinice ale afectării pulmonare includ tuse, iritație faringiană, dispnee, respirație șuierătoare, hemoptizie, sindrom Löffler, febră, arsuri intratoracice și atacuri de astm; în cazurile severe de hiperstrongiloidiază, se pot dezvolta pneumonie extinsă și hemoragie pulmonară.

Studiile imagistice ale toracelui în formele pulmonare arată zone de consolidare și modele reticulonodulare difuze. Diagnosticul definitiv de strongiloidoză se pune prin examinarea scaunului pentru paraziți, analiza conținutului duodenal și cultura scaunului Harada-Mori; hemoleucograma completă arată eozinofilie și leucocitoză; diagnosticul imunologic se pune prin ELISA și identificarea antigenului; diagnosticul de strongiloidoză pulmonară se pune prin găsirea larvelor în spută. Tratamentul strongiloidozei se realizează cu tiabendazol și albendazol, iar cea mai bună opțiune este ivermectina.

12. TRICHINOZĂ

Larvele *de Trichinella spiralis* sunt ingerate cu carne insuficient gătită . Aceste larve migrează din intestin în fluxul sanguin și țesuturi. În acest stadiu, pot ajunge la tractul respirator, unde provoacă leziuni care se manifestă clinic ca tuse și, la radiografia toracică, ca infiltrate micronodulare și revărsat pleural. Mioza mușchilor toracici duce la dureri în piept și disfuncție respiratorie, precum și la pneumonie bacteriană secundară. Radiografiile toracice arată calcificări în pereții musculari, iar diagnosticul definitiv se obține prin biopsie musculară pentru identificarea larvelor. Studiile imunologice, cum ar fi ELISA și imunofluorescența, demonstrează prezența anticorpilor specifici; aceștia sunt disponibili și utili, deși nu sunt de ajutor pentru diagnosticul precoce. Tratamentul specific se face cu mebendazol, albendazol sau ivermectină.

13. LARVĂ MIGRANTĂ *PULMONARĂ* VISCERALĂ

Este cauzată de migrarea pulmonară a larvelor de *Toxocara canis* și *Toxocara cati,* prin ingerarea ouălor acestor helminți și migrarea larvelor eliberate în lumenul intestinal. În plămâni se dezvoltă granuloame eozinofile, provocând simptome precum tuse cronică, bronhospasm, sindrom Löffler și respirație șuierătoare. Diagnosticul se pune printr-o hemoleucogramă completă, care relevă leucocitoză și eozinofilie; examenul radiologic identifică zonele de consolidare. Diagnosticul definitiv este identificarea larvelor. Tratamentul constă în albendazol și, în special, ivermectină.

LITERATURĂ

Altcheh J, Nallar M, Conca M, Biancardi M, Freilij H. Toxocariasis: clinical and laboratory aspects in 54 patients. *An Pediatr* (Barc), 2003;58:425-31.

Brainard DM, Ryan ET. Imagini în medicina clinică. Sismul echinococului toracic. *N EnglJMed,* 2003;348:528.

Del Giudice P, Desalvador F, Bernard E, Caumes E, Vandenbos F, Marty P, *și alții.* Sindromul Loeffler și larva migrans cutanată: o asociere rară . *Br J Dermatol,* 2002;147:386-8.

Genel F, Atlihan F, Targan S, Gulez N, Hacikara S, Karaca I. Amibazie fulminantă la un copil cu abcese hepatice amoebiene multiple recurente și complicații pleuropulmonare. *Ann Trop Paediatr,* 2004;24: 267-9.

Gopinath R, Nutman TB. Boli parazitare. En: Murray JM, Nadel JA. Cartea Tex de medicină respiratorie. Ediția a 3-a. Philadelphia: WB Saunders Co, 2000:1143-71.

Gorodner J. Hidatidoza. En: Gorodner JO, Gorodner AM. Enfermedades infecțioase. 2 ª ed. Rosario, Argentina: Editorial Corpus, 2004:102-111.

Gottstein B, Reichen J. Boala pulmonară hidatică (echinococoză/hidatidoză). *Clin Chest Med,* 2002;23:397-408.

Hotez PJ, Brooker S, Bethony JM, Bottazzi ME, Loukas A, Xiao S. Infecția cu anchilostome. *N Engl J Med,* 2004;351:799-807.

Martinez S, Restrepo CS, Carrillo JA, Betancourt SL, Franquet T, Varon C, *et al.* Manifestări toracice ale infecțiilor parazitare tropicale: o revizuire picturală. *Radiographics* , 2005;25:135-55.

Nakamura-Uchiyama F, Mukae H, Nawa Y. Paragonimiasis: a Japanese perspective. *Clin Chest Med,* 2002;23:409-20.

Ribeiro JD, Fischer GB. Boli pulmonare eozinofilice. *Pediatric Respiratory Reviews,* 2002;3:278-84.

Romero-Cabello R. Microbiologie umană și parazitologie. Mexic: Editorial - Médica Panamericana, 2007.

Ross AG, Bartley PB, Sleigh AC, Olds GR, Li Y, Williams GM, *și alții.* Schistosomiază . *N Engl J Med,* 2002;346:1212-20.

Sapunar J. Hidatidoza. În: Atías A. Parazitologie medicală. *Santiago Medite - rráneo Ltda,* 1999;39:338-54.

Savani DM, Sharma OP. Boala pulmonară eozinofilică în zonele tropicale. *Clin Chest Med* , 2002;23:377-96.

Schwartz E. Schistosomiaza pulmonară. *Clin Chest Med,* 2002;23:433-43.

Singh TS, Mutum SS, Razaque MA. Paragonimiază pulmonară: caracteristici clinice , diagnostic și tratament a 39 de cazuri în Manipur. *Trans R Soc Trop Med Hyg,* 1986;80:967-971.

Taylor WRJ, White NJ. Malaria și plămânii. *Clin Chest Med,* 2002;23:457-68.

Tshibwabwa ET, Richenberg JL, Aziz ZA. Radiologie pulmonară în zonele tropicale. *Clin Chest Med,* 2002;23:309-28.

Yoshiya Sato, Jun Kobayashi, Yoshiyuki Shiroma. Serodiagnosticul strongiloidozei . Aplicație și semnificație. *Rev Troop Inst,* 1995;37(1):35-41.

[PubMed] Zarlenga DS, Chute MB, Martin A, Kapel CM. O PCR multiplex unică pentru diferențierea tuturor speciilor de *Trichinella* . *Parasite* , 2001;8 Suppl 2:S24-6.

[Rezumat] Zumla AI, James DG. Aspecte imunologice ale bolilor pulmonare tropicale. *Clin Chest Med,* 2002;23:283-308.

CAPÍTULO 64

Insuficiență respiratorie acută secundară infecțiilor

Dr. A.S. Rodolfo Calderon Gasca Francisco Vargas Saucedo

Conținut

- 1. Introducere
- 2. Concept
- 3. Hipoventilație alveolar
- 4. Defect de difuzie
- 5. Inegalitatea în Șunturi de
- 6. ventilație/perfuzie intrapulmonar (cc)
- 7. Defect de perfuzie
- 8. Defect în transport oxigen
- 9. Saturaţie oxigen
- 10. Defect de difuzie a gazelor la nivelul Cellular. Afinitate de hemoglobină prin oxigen
  - 10.1 Afinitate crescută
  - 10.2 Afinitate scăzută
- 11. Manifestări clinice
- 12. Demonstrații clinicile din insuficienţă respirator
- 13. Evaluarea funcției respiratorii
- 14. Frecvenţă respirator
- 15. Mecanica respiratorie
- 16. Intrare aer
- 17. Culoare și temperatură a pielii
- 18. Oximetrie de puls
- 19. Clasificare în funcție de severitatea problemă respiratorie
  - 19.1 Dificultate respirator
  - 19.2 Insuficiență respiratorie
- 20. Managementul inițial dificultăți și insuficiență respiratorie
  - 20.1 Introducere
- 21. Management a dificultății și insuficiență respirator
- 22. Sisteme furnizarea de oxigen
  - Mască facială 22.1 oxigen
  - 22.2 Salon de tratamente
  - 22.3 Cască de protecție pentru cap
  - 22.4 Ventilație cu balon-valvă-mască
  - 22.5 Căi respiratorii endotraheal
  - 22.6 Sondă endotraheală
  - 22.6.1 Umidificare
  - 22.6.2 Aspirația secreții
  - 22.6.3 Fizioterapie pulmonar
  - 22.6.4 Supraveghere
- Literatură

1. INTRODUCERE

Insuficiența respiratorie este o cauză frecventă de internare în departamentele de urgență pediatrică și o complicație frecventă la copiii spitalizați în stare critică. În unitatea de terapie intensivă pediatrică, 60 până la 80% dintre pacienți prezintă un anumit grad de tulburare respiratorie, iar insuficiența respiratorie este factorul determinant în decesul a 80% dintre cei care decedează.

Insuficiența respiratorie este o problemă frecventă cu care se confruntă pediatrii și reprezintă o cauză majoră de morbiditate și mortalitate la nivel național. Deoarece bolile infecțioase pulmonare și extrapulmonare virale sau bacteriene se numără printre principalele cauze ale insuficienței respiratorii și motive de internare în unitatea de terapie intensivă pediatrică, această recenzie își propune să ofere o explicație simplă și practică atât a fiziopatologiei insuficienței respiratorii, cât și a unora dintre bolile infecțioase grave întâlnite în unitatea de terapie intensivă pediatrică.

2. CONCEPT

Insuficiența respiratorie există atunci când există o incapacitate de a asigura un aport adecvat de oxigen către țesuturi și de a elimina dioxidul de carbon în mediu, ceea ce poate apărea din cauze pulmonare și extrapulmonare. Evaluarea clinică este dificilă și nesigură, ceea ce face ca analiza gazelor sanguine arteriale să fie esențială. Criteriile de diagnostic pentru insuficiența respiratorie sunt o presiune parțială a dioxidului de carbon peste 50 mmHg și o presiune parțială a oxigenului sub 60 mmHg la subiecții care respiră aer la nivelul mării. Această determinare a gazelor sanguine permite clasificarea insuficienței respiratorii în două tipuri, ceea ce este util pentru înțelegerea mecanismului fiziopatologic implicat (Tabelul 64-1).

Printre cauzele pulmonare infecțioase, putem menționa - bronșiolita, pneumonia și revărsatul pleural, care la un moment dat în evoluția lor pot prezenta insuficiență respiratorie și pot necesita internare în unitatea de terapie intensivă.

3. HIPOVENTILAȚIE ALVEOLARĂ

Aceasta înseamnă că aerul care ajunge la alveole este redus, iar dacă consumul de oxigen nu scade, se va dezvolta invariabil hipoxemia. Hipercapnia apare în toate cazurile, aceasta fiind trăsătura definitorie a acestei tulburări, al cărei mecanism fiziopatologic este insuficiența respiratorie de tip II. Pe măsură ce presiunea CO2 alveolară crește, presiunea $_{\text{oxigenului}}$ scade , ducând la hipoxemia. Hipoventilația poate apărea prin diverse mecanisme; unul este acumularea de secreții, ceea ce reduce spațiul mort. Volumul respirator este scăzut, la fel și diametrul căilor respiratorii, în special la pacienții cu bronșiolită.

4. DEFECT DE DIFUZIE

Bolile care cresc grosimea membranei alveolocapilare determină afectarea difuziei gazelor, ceea ce scade timpul de contact dintre gazul alveolar și eritrocite. Acest lucru duce aproape întotdeauna la scăderea PaCO2 $_{\text{din cauza}}$ hiperventilației compensatorii . Această tulburare poate fi observată în bronhopneumonie și edeme pulmonare.

5. INEGALITATEA VENTILAȚIEI/PERFUZIEI

Această tulburare înseamnă o ventilație inadecvată în raport cu fluxul sanguin pulmonar. Această ventilație alveolară scăzută are ca rezultat o PaO2 insuficientă $_{\text{pentru}}$ a satura hemoglobina din sângele venos mixt, ceea ce duce la o scădere a PaO2 . Este cel mai frecvent mecanism care cauzează hipoxemie în problemele pulmonare și poate fi cauzat de edem alveolar sau interstițial, exudatul alveolar, secrețiile excesive și obstrucția căilor respiratorii; toate acestea limitând intrarea aerului în alveole.

6. OBTURATOARE INTRAPULMONARE (CC)

Bolile care cauzează șunturi intrapulmonare sunt o cauză frecventă a hipoxemiei. Fenomenul de șunt se referă la porțiunea debitului cardiac care nu schimbă gaze cu alveolele; aceasta se numește șunt fiziologic sau total, care constă din trei componente:

a. Scurtcircuit anatomic

În condiții normale, 2 până la 5% din debitul cardiac nu este implicat în schimbul de gaze, datorită drenajului prin venele pleurale, bronșice și tebesiene; acestea din urmă transportă drenajul venos din miocard direct în atriul și ventriculele stângi. Aceasta este cunoscută sub numele de șunt anatomic normal.

b. Scurtcircuit capilar

Sângele din capilarele pulmonare trece prin alveolele neventilate și, prin urmare, nu participă la schimbul de gaze. Cele mai frecvente cauze sunt atelectazia, pneumotoraxul, revărsatul pleural, bronhopneumonia, SDRA, edemul pulmonar și acumularea de secreții.

c. Șunt venos sau efect de amestecare

Acest lucru se întâmplă în majoritatea bolilor pulmonare, fie din cauza unor dezechilibre de ventilație/perfuzie, fie din cauza unor defecte de difuzie. Aceste cazuri răspund cel mai bine la administrarea de concentrații mari de oxigen.

Uneori este dificil de identificat mecanismul exact, deoarece aceste modificări coexistă adesea, iar încercarea de a-l identifica nu ar avea nicio utilitate practică, în special la copiii în stare critică. Cea mai frecventă afecțiune este nepotrivirea ventilației/perfuziei.

Cuadro 64-1. Tipos de insuficiencia respiratoria

Tipo	*PaO_2*	*$PaCO_2$*
I	Disminuida	Normal o disminuida
II	Disminuida	Aumentada

7. DEFECT DE PERFUZIE

O funcționare cardiacă corectă și un volum vascular care să asigure un debit cardiac suficient în funcție de cerințele țesuturilor sunt esențiale.

Hipoxemia acută sau cronică provoacă vasoconstricție a arteriolelor pulmonare, crescând rezistența acestora și ducând la hipertensiune pulmonară, care poate avea ca rezultat insuficiență cardiacă dreaptă și scăderea perfuziei pulmonare. Acidoza cu saturație arterială de oxigen sub 60% produce o creștere semnificativă a presiunii arteriale pulmonare, între 50 și 100%, ceea ce este foarte important în tratamentul copiilor în stare critică. Insuficiența cardiacă, precum și depleția volumului vascular, duc la afectarea transportului de oxigen și, prin urmare, la afectarea respirației interne (transportul și difuzia gazelor la nivel celular).

8. DEFECT ÎN TRANSPORTUL DE OXIGEN

Nivelurile de hemoglobină joacă un rol crucial în conținutul de oxigen. Aproximativ 97% din oxigen este transportat prin fluxul sanguin, în timp ce restul de 3% este dizolvat în plasmă. Fiecare gram de hemoglobină transportă 1,39 volume de oxigen; cu toate acestea, cifra 1,34 este încă utilizată în mod obișnuit în scopuri practice și comparative. Aceasta înseamnă că un copil cu 15 g de hemoglobină transportă 19 până la 20 de volume în sângele arterial și 14 până la 15 în sângele venos. Prin urmare, menținerea nivelurilor de hemoglobină în intervalul normal de vârstă este esențială pentru transportul oxigenului la pacienții cu boli pulmonare severe.

9. SATURAȚIE DE OXIGEN

Saturația oxigenului poate fi obținută în două moduri: una bazată pe PaO_2 și pH, calculate din sistemul de monitorizare a glicemiei, și cealaltă prin pulsoximetrie variabilă, care poate fi monitorizată secundă de secundă la pacienții în stare critică. O saturație de oxigen acceptabilă este de 95 până la 100%, care se realizează cu o PaO_2 mai mare de 60 mmHg. Întrucât 25% din oxigen este utilizat în metabolism, saturația normală a sângelui venos este de 75%, care se realizează cu o PaO_2 de 40 mmHg.

Atingerea unei saturații arteriale de oxigen de 90% sau mai mare este unul dintre principalele obiective ale tratamentului pacienților cu infecții pulmonare severe.

10. DEFECT DE DIFUZIE A GAZELOR LA NIVEL CELULAR. AFINITATEA HEMOGLOBINEI PENTRU OXIGEN

Indiferent de infecția pulmonară severă, există frecvente situații clinice care cresc sau scad afinitatea hemoglobinei pentru oxigen, acesta fiind un factor determinant în extragerea oxigenului de către țesuturi.

10.1 Afinitate crescută

Hipotermia, alcaloza, hipocapnia și scăderea nivelului de 2,3-DFG cresc afinitatea hemoglobinei pentru oxigen. Această - afinitate crescută duce la reducerea extracției de oxigen de către țesuturi și la hipoxie. În general, toate aceste condiții deplasează curba de disociere a hemoglobinei spre stânga, scad P50 și , deși saturația de oxigen este ridicată, duc la hipoxie tisulară.

10.2 Afinitate scăzută

Hipertermia, acidoza, hipercapnia și creșterea concentrației de 2,3-DFG scad afinitatea. Aceasta duce la o extracție mai mare a oxigenului de către țesuturi. Toate aceste condiții deplasează curba de disociere a hemoglobinei spre dreapta, crescând P50 și , deși saturația de oxigen este mai mică, ele facilitează extracția oxigenului de către țesuturi.

Este de mare importanță să se mențină o stabilitate cât mai mare la pacient, deoarece toate aceste modificări vor duce la hipoxie și la agravarea funcției pulmonare.

11. MANIFESTĂRI CLINICE

Nu este posibil să se cuprindă toate manifestările clinice ale unui pacient cu infecție pulmonară severă, dar există manifestări clinice care evaluează severitatea detresei respiratorii; deciziile terapeutice vor fi luate în consecință. Scorul Silverman-Anderson și scorul Silverman-Anderson modificat au cinci parametri; severitatea detresei respiratorii poate fi evaluată pe baza scorurilor acestora. Detresa respiratorie este considerată ușoară cu 1 până la 3 puncte, moderată cu 4 până la 5 puncte și severă cu 5 sau mai multe puncte (Tabelele 64-2 și 64-3). Pe lângă scorul Silverman-Anderson, care consideră un scor de 5 sau mai mult drept detresă respiratorie severă, există și alte criterii de severitate la pacienții cu infecție pulmonară severă și insuficiență respiratorie (Tabelul 64-4).

Dacă se cunoaște severitatea infecției pulmonare, împreună cu manifestările clinice ale acesteia, precum detresa respiratorie și posibilitatea apariției insuficienței respiratorii acute la un moment dat în evoluția acesteia, acești pacienți vor necesita spitalizare, monitorizare și tratament în unitatea de terapie intensivă; majoritatea acestor pacienți vor avea indicații pentru intubație endotraheală și suport ventilativ mecanic.

12. MANIFESTĂRI CLINICE INSUFICIENȚĂ RESPIRATORIE

Respiratorii. Cianoză, tahipnee, bradipnee, mormăit respirator , dilatare nazală, respirație șuierătoare, stridor inspirator, murmur vezicular scăzut, apnee, efort respirator scăzut.

Cardiovasculare. Tahicardie, bradicardie, hipotensiune arterială , hipertensiune arterială, aritmii.

Cerebral. Începătoșarea conștienței, iritabilitate, neliniște, dureri de cap, confuzie, stupoare, comă, convulsii.

Tabelul 64-2. Evaluarea Silverman-Anderson

Semn	*0*	*1*	*2*
Evazarea nazală	Nu	Discret	Foarte pronunțat
Geamăt expirator	Nu	Ușor sau audibil la stetoscop	Audibil la distanță
Tracțiuni intercostale	Nu	Discret	Accentuat și constant
Retracția xifoidiană	Nu	Discret	Foarte marcat
Mișcări toracoabdominale	Ritmic și regulat	Torace imobil, abdomen în mișcare	Pieptul și abdomenul se ridică și coboară

Tabelul 64-3. Evaluare Silverman-Anderson modificată

Semn	*0*	*1*	*2*
Cianoză	Nu	Distal	Universal
Evazarea nazală	Nu	Discret	Foarte pronunțat
Geamăt expirator	Nu	Ușor sau audibil la stetoscop	Audibil la distanță
Tracțiuni intercostale	Nu	Discret	Accentuat și constant
Retracția xifoidiană	Nu	Discret	Foarte pronunțat

Tabelul 64-4. Criterii de severitate în insuficiența respiratorie acută

CLINICIENI
Silverman-Anderson egal sau mai mare decât 5
Modificări neurologice (confuzie, stupoare, comă, convulsii)
Bradicardie, tahicardie supraventriculară, aritmii
Șoc
Apnee
Cianoză generalizată

Hipotonie generalizată

DIN LABORATOR
pH mai mic de 7,20
creștere cu 5 mmHg a $pCO2_{pe}$ oră
Progresie rapidă de la insuficiență respiratorie de tip I la tip II; șunturi intrapulmonare mai mari de 20%
Diferența de Aa a $_{O2}$ mai mare de 330 U Torr

La nou-născuți, scorul Silverman-Anderson este util pentru evaluarea severității detresei respiratorii , precum și la sugari, unde se utilizează o scală Silverman-Anderson modificată. Deși oarecum arbitrar, în situații de urgență permite intervenții rapide și măsuri de salvare a vieții. Hipoxia tisulară produce exces de acid lactic, produsul final al metabolismului anaerob, care afectează rezistența vasculară pulmonară; excesul de acid lactic

este unul dintre cei mai importanți factori deprimanți ai miocardului.

Hipercapnia interferează cu metabolismul cerebral, provocând o creștere periculoasă a fluxului sanguin cerebral și o creștere a presiunii intracraniene cu risc de edem și hernie cerebrală.

13. EVALUAREA FUNCȚIEI RESPIRATORII

Ventilația spontană normală se realizează cu efort minim și este netulburată. Frecvența respiratorie este invers proporțională cu vârsta; este ridicată la nou-născuți și apoi scade la sugarii mai mari și copii. Se așteaptă ca aceste rate să crească în cazuri de excitație, anxietate, exerciții fizice, durere sau febră. Volumul curent, volumul fiecărei respirații per kilogram de greutate corporală, rămâne destul de constant pe tot parcursul vieții. Pentru a determina clinic dacă volumul curent este adecvat, se observă excursia peretelui toracic și se ascultă plămânii, permițând evaluarea calității mișcării aerului.

În cazurile de detresă sau insuficiență respiratorie, ventilația pe minut (ventilația pe minut = volumul curent x frecvența respiratorie) poate fi inadecvată (hipoventilație) deoarece fiecare respirație este superficială sau se efectuează prea puține respirații pe minut. Respirațiile anormale pot fi, de asemenea, clasificate ca prea rapide (tahipnee), prea lente (bradipnee), absente (apnee) sau asociate cu creșterea efortului respirator.

Insuficiența respiratorie acută poate rezulta din orice boală a căilor respiratorii, pulmonară sau neuromusculară care afectează schimbul de oxigen (oxigenarea) sau eliminarea dioxidului de carbon (ventilația). Hipoxemia, hipercapnia și acidoza respiratorie rezultate reflectă severitatea insuficienței respiratorii.

Sugarii și copiii cu risc de stop respirator se pot prezenta inițial cu:

- Creșterea frecvenței respiratorii, creșterea efortului respirator sau diminuarea zgomotelor respiratorii.
- Depresia simțurilor sau a răspunsului la părinți sau la durere.
- Scăderea tonusului muscular.
- Cianoză.

Evaluarea respiratorie necesită o evaluare atentă a:

- Frecvența respiratorie.
- Mecanica respiratorie.
- Volumul curent.
- Zgomote pulmonare și căi respiratorii.
- Oximetrie de puls.
- Culoarea pielii și a mucoaselor.

Pulsoximetria este o metodă neinvazivă utilă pentru evaluarea clinică a saturației de oxigen, dar nu permite - determinarea dacă ventilația este adecvată (Tabelul 64-5). O frecvență respiratorie mai mare de 60/min la un copil de orice vârstă este anormală și reprezintă un semn de avertizare.

14. RATĂ RESPIRATORIE

Tahipneea este adesea primul semn de detresă respiratorie la sugari. Atunci când apare fără alte semne de detresă respiratorie (tahipnee liniștită), reprezintă de obicei o încercare de a menține un pH normal prin creșterea volumului pe minut, ducând la alcaloză respiratorie compensatorie. Frecvent, tahipneea este secundară unor afecțiuni extrapulmonare, cum ar fi acidoza metabolică asociată cu șoc, cetoacidoza diabetică, anumite defecte cardiace, erori congenitale ale metabolismului, salicilism, diaree severă și boală renală cronică.

O frecvență respiratorie lentă sau neregulată la un sugar sau copil cu o boală acută este un indicator prognostic slab, sau dacă frecvența respiratorie este de 80 respirații/min, epuizarea va apărea în timp. Prin urmare, o frecvență respiratorie neregulată poate indica o deteriorare mai degrabă decât o îmbunătățire a stării clinice a copilului.

15. MECANICA RESPIRATORIE

Creșterea efortului respirator provoacă adesea dilatare nazală , retracții intercostale, subcostale și suprasternale. Aceste semne pot fi observate la copiii cu obstrucție a căilor respiratorii sau patologie alveolară. Pe măsură ce efortul respirator crește, mușchii respiratori necesită o proporție mai mare din debitul cardiac și, la rândul lor, produc mai mult dioxid de carbon.

Clătinarea capului, mormăitul, stridorul și expirația prelungită sunt semne ale unei afectări semnificative a mecanicii respiratorii. Clătinarea capului la fiecare respirație indică adesea un efort respirator crescut. Retractiile severe însoțite de distensie abdominală provoacă respirație legănată , *care* indică de obicei obstrucția căilor respiratorii superioare. Respirația legănată poate fi numită și *respirație abdominală , deoarece* peretele toracic se retrage, iar abdomenul se extinde pe măsură ce diafragma se

I Cuadro 64-5. Frecuencia respiratoria normal para la edad

Edad	*Respiraciones por minuto*

contractă. Aceasta este o formă foarte ineficientă de ventilație, deoarece volumul curent scade și oboseala se poate instala rapid. Mormăitul este produs de închiderea prematură a glotei care însoțește contracția expiratorie târzie a diafragmei. La sugari și copii, are scopul de a crește presiunea căilor respiratorii, păstrând sau crescând astfel capacitatea reziduală funcțională. Se observă la pacienții care au suferit colaps alveolar și pierdere a volumului pulmonar asociate cu edem pulmonar, pneumonie sau atelectazie.

Stridorul (un sunet inspirator înalt) este un semn de obstrucție a căilor respiratorii superioare (extratoracică). Cauzele includ macroglosia, laringomalacia, paralizia corzilor vocale, hemangiomul, tumora sau chistul căilor respiratorii, procese infecțioase precum epiglotita sau crucea și edemul căilor respiratorii superioare datorat reacțiilor alergice după intubație, reflux gastroesofagian sau aspirație de corp străin. Expirul prelungit, de obicei însoțit de respirație șuierătoare, este un semn de obstrucție a căilor respiratorii intratoracice, cel mai adesea la nivel bronșic sau bronhiolar. Cauzele expirului prelungit includ bronșiolita, astmul, edemul pulmonar sau un corp străin intratoracic.

16. ADMISIE DE AER

Volumul curent și eficacitatea ventilației sunt evaluate clinic prin expansiunea toracică și auscultația sunetelor respiratorii. În timpul inspirului, trebuie să existe o expansiune toracică bilaterală, care poate fi subtilă în timpul respirației spontane liniștite. Scăderea expansiunii toracice poate fi cauzată de hipoventilație, obstrucție a căilor respiratorii, atelectazie, pneumotorax, hemotorax, revărsat pleural, dop mucus sau aspirație a unui corp străin. Sunetele respiratorii trebuie să fie egale și ușor de auscultat în ambele hemitorace, peste pereții toracici anterior și posterior, precum și în axile. Scăderea sunetelor respiratorii poate fi secundară atelectaziei, pneumoniei și revărsatului pleural.

17. CULOAREA ȘI TEMPERATURA PIELII

Dacă copilul se află într-un mediu cald, culoarea și temperatura pielii ar trebui să fie uniforme pe trunchi și extremități. Membranele mucoase, paturile unghiale, palmele și tălpile sunt roz atunci când funcția cardiorespiratorie este normală. În schimb, pielea trunchiului sau a extremităților poate deveni pătată în cazurile de hipoxemie sau perfuzie slabă. În plus, mâinile și picioarele pot fi palide sau albăstrui și reci. Este important de reținut că apariția cianozei centrale nu este un indicator fiabil sau precoce al hipoxemiei, deoarece există cardiopatii cianotice cu policitemie sau ar trebui să existe aproximativ 5 g de hemoglobină redusă per decilitru de sânge.

18. PULS OXIMETRIE

Pulsoximetria este o metodă neinvazivă care ajută la monitorizarea procentului de hemoglobină saturată cu oxigen. Această metodă poate detecta saturația scăzută a oxigenului (hipoxemie) la copii înainte ca cianoza și bradicardia să apară clinic. O saturație a aerului din încăpere de aproximativ 94% sau mai mare indică o oxigenare adecvată. Intervenția este necesară dacă saturația de oxigen scade sub 90% la un copil care primește oxigen 100% prin mască facială. Este important de reținut că pulsoximetria măsoară doar saturația hemoglobinei. Nu evaluează conținutul de oxigen din sânge sau livrarea de oxigen către țesuturi. De exemplu, la un copil cu anemie severă, saturația acestuia poate fi de 100%, dar livrarea de oxigen poate fi scăzută.

Dacă frecvența cardiacă afișată de pulsoximetru nu corespunde cu pulsul palpabil sau cu frecvența cardiacă afișată pe monitorul electrocardiogramei, interpretarea saturației de oxigen este nesigură. Dacă este prezent un afișaj digital al undei pulsului, citirea este fiabilă, dar dacă pulsoximetrul nu detectează puls, trebuie suspectată o perfuzie distală slabă.

19. CLASIFICARE ÎN FUNCȚIE DE SEVERITATE A PROBLEMEI RESPIRATORII

19.1 Dificultăți de respirație

Detresa respiratorie este o afecțiune clinică caracterizată printr-o frecvență respiratorie crescută (tahipnee) și un efort respirator crescut (dilatarea nazală, retracții și utilizarea mușchilor accesorii). Detresa respiratorie poate fi asociată cu modificări ale sunetelor căilor respiratorii, ale pielii și ale stării mentale.

Detresa respiratorie poate varia de la ușoară la severă. De exemplu, un copil cu tahipnee ușoară și o ușoară creștere a efortului respirator, cu modificări ale sunetelor căilor respiratorii, prezintă o detresă respiratorie ușoară. Cu toate acestea, un copil cu tahipnee marcată, o creștere semnificativă a efortului respirator, modificări ale sunetelor căilor respiratorii și deteriorarea culorii pielii și a stării mentale prezintă detresă respiratorie severă. Detresa respiratorie severă poate indica insuficiență respiratorie.

Semnele clinice ale detresei respiratorii includ unele sau toate dintre următoarele:

- Tahipnee.
- Tahicardie.
- Efort respirator crescut (dilatații și retracții nazale).
- Sunete anormale ale căilor respiratorii (mormăit, stridor și respirație șuierătoare).
- Piele rece și palidă.
- Schimbări ale stării mentale.

Acești indicatori pot varia în intensitate. Detresa respiratorie este evidentă atunci când copilul încearcă să mențină un schimb adecvat de gaze în ciuda

obstrucției căilor respiratorii, a adaptării pulmonare reduse sau a bolilor țesutului pulmonar. Când copilul devine obosit sau efortul sau funcția sa respiratorie se deteriorează, schimbul adecvat de gaze nu poate fi menținut; când se întâmplă acest lucru, se dezvoltă semne clinice de insuficiență respiratorie.

19.2 Insuficiență respiratorie

Este o stare clinică de ventilație, oxigenare sau ambele inadecvate. Insuficiența respiratorie este adesea un stadiu terminal al detresei respiratorii. Cu toate acestea, un copil cu - insuficiență respiratorie poate avea un efort respirator mic sau deloc, iar sistemul nervos central este afectat în controlul respirației. Diagnosticul insuficienței respiratorii probabile se poate baza pe date clinice. Confirmarea insuficienței respiratorii poate necesita analiza gazelor sanguine arteriale, care poate să nu fie ușor disponibilă.

Insuficiența respiratorie probabilă poate fi recunoscută clinic prin următorii indicatori: tahicardie (stadiu incipient), bradicardie (stadiu avansat), tahipnee marcată (stadiu incipient), bradipnee, apnee (stadiu avansat), efort respirator crescut, scăzut sau absent, cianoză, mișcare distală a aerului absentă sau deficitară, stupoare sau comă.

Insuficiența respiratorie poate fi cauzată de obstrucția căilor respiratorii superioare sau inferioare, boli pulmonare și tulburări de control al respirației (de exemplu, apnee sau respirație lentă și superficială). Atunci când efortul respirator este inadecvat, insuficiența respiratorie poate apărea fără semne tipice de detresă respiratorie. Insuficiența respiratorie poate fi caracterizată funcțional ca o stare clinică care necesită intervenție pentru a preveni stopul respirator sau cardiac. Detresa sau insuficiența respiratorie poate fi clasificată într-unul sau mai multe dintre următoarele tipuri: obstrucția căilor respiratorii superioare, obstrucția căilor respiratorii inferioare, boală parenchimatoasă pulmonară și tulburări de control al respirației.

Problemele respiratorii nu apar întotdeauna izolat. Un copil poate prezenta unul sau mai multe tipuri de dificultăți sau insuficiență respiratorie. De exemplu, poate avea dificultăți în controlul respirației din cauza unei leziuni la cap și poate avea, de asemenea, pneumonie.

20. GESTIONAREA INIȚIALĂ A DIFICULTĂȚII ȘI INSUFICIENȚĂ RESPIRATORIE

20.1 Introducere

Scopul principal în gestionarea inițială a detresei și insuficienței respiratorii este de a susține și restabili o ventilație și oxigenare adecvate. Pentru a atinge acest obiectiv, detresa și insuficiența respiratorie trebuie anticipate și recunoscute, iar tratamentul trebuie inițiat cât mai curând posibil. Problemele respiratorii sunt principala cauză a stopului cardiac, iar prioritatea în gestionarea unui copil în stare critică este evaluarea căilor respiratorii și a respirației.

Intervenția inițială pentru copiii cu detresă și insuficiență respiratorie se bazează pe evaluarea rapidă și clasificarea tipului și severității afectării respiratorii. Prioritatea trebuie acordată etapelor inițiale de gestionare bazate pe tipul și severitatea afectării respiratorii, mai degrabă decât pe determinarea etiologiei problemei respiratorii. Odată ce ventilația și oxigenarea sunt stabilite, trebuie identificată cauza disfuncției respiratorii, ceea ce va facilita intervențiile ulterioare. Este necesară o reevaluare frecventă a răspunsului la tratament, iar tratamentele ulterioare trebuie prioritizate în consecință.

21. GESTIONAREA DIFICULTĂȚII ȘI INSUFICIENȚĂ RESPIRATORIE

Tratamentul și stabilizarea copilului cu detresă și insuficiență respiratorie poate include următoarele acțiuni (Tabelul 64-6):

Obiectivul principal este de a salva viața pacientului , permițând astfel timp pentru diagnosticul etiologic și tratamentul specific. ABC-ul resuscitării nu trebuie niciodată uitat; gestionarea căilor respiratorii are întotdeauna prioritate.

I Cuadro 64-6. Manejo del niño con dificultad e insuficiencia respiratorias

Evaluación	*Acciones*
VÍA AÉREA	Mantener la vía aérea (asumir una posición cómoda) o abrir la vía aérea (realizar una maniobra manual de la vía aérea) Si hay sospecha de lesión de la columna cervical, abrir la vía aérea por tracción de la mandíbula sin extender la cabeza. Si esta maniobra no abre la vía aérea inclinar la cabeza (acercar la barbilla o traccionar la mandíbula con extensión gentil de la cabeza, porque la apertura de la cabeza es prioridad) Despejar la vía aérea (succionar nariz y boca, visualizar el cuerpo extraño y remover) Colocar una vía orofaríngea o nasofaríngea
RESPIRACIÓN	Asistencia ventilatoria (ventilación con bolsa y máscara) si es necesario Proporcionar oxígeno (húmedo si está disponible); uso de altas concentraciones para dificultad e insuficiencia respiratoria grave: usar un sistema de no reinhalación si está disponible Vigilancia continua de la saturación de oxígeno por oximetría de pulso Preparar intubación endotraqueal cuando esté indicado Administrar medicamentos cuando sean necesarios (albuterol, epinefrina)
CIRCULACIÓN	Vigilar ritmo y frecuencia cardiaca Establecer acceso vascular (para terapia de líquidos y medicamentos)

Insuficiența respiratorie se poate prezenta ca o urgență în grade diferite de severitate, apărând brusc sau precedată de o deteriorare treptată și progresivă. În cazurile de stop respirator sau cardiorespirator, resuscitarea cardiopulmonară trebuie inițiată imediat. Când un copil se prezintă în stare agonizantă (apnee, bradicardie, aritmie, cianoză generalizată, stare mentală alterată), cu semne de perfuzie tisulară slabă, primul pas este plasarea copilului în decubit dorsal cu gâtul extins. Căile respiratorii trebuie eliberate rapid, secrețiile orofaringiene trebuie aspirate și se va efectua un examen laringoscopic pentru a îndepărta orice material străin depus în căile respiratorii superioare. După ce se face acest lucru, se administrează oxigen 100% prin canulă nazală, mască sau ventilație cu balon-valvă-mască. În funcție de efortul respirator al copilului, se va lua în considerare intubația endotraheală. Medicul trebuie să fie pregătit să efectueze această procedură sistematică în câteva secunde, ceea ce va salva viața copilului; în final, se plasează o linie intravenoasă pentru administrarea de fluide și medicamente.

A doua etapă implică efectuarea unor teste auxiliare, cum ar fi hemoleucograma completă, analiza chimică a sângelui, analiza electroliților, analiza gazelor sanguine arteriale, radiografia toracică și cervicală și electrocardiograma . Simultan, se va efectua un interviu specific și o evaluare clinică amănunțită, care în majoritatea cazurilor oferă îndrumări adecvate pentru diagnostic și tratament definitiv.

22. SISTEME DE ALIMENTARE CU OXIGEN

Hipoxemia severă, fără tratament, cauzează invariabil decesul. Nou-născuții au o toleranță mai mare la hipoxemie datorită capacității lor crescute de metabolism anaerob ; cu toate acestea, aceasta prezintă și unele dezavantaje, cum ar fi dezvoltarea acidozei lactice, a leziunilor cerebrale hipoxice (convulsii, hemoragii intracraniene) și a hipertensiunii pulmonare, care pot duce cu ușurință la un model fetal persistent cu hipoxemie crescândă. Toți pacienții cu insuficiență respiratorie I sau II necesită oxigen continuu; acesta nu trebuie administrat niciodată intermitent sau întrerupt de teama toxicității oxigenului. Scopul principal al administrării oxigenului este de a atinge o PaO2 mai mare de 60 mmHg, asigurând o saturație arterială a oxigenului peste 94%, iar FiO2 trebuie administrat după cum este necesar pentru a atinge nivelul dorit. De îndată ce PaO2 se normalizează și cauza hipoxemiei este controlată, oxigenul trebuie întrerupt treptat.

Dacă ventilația spontană este eficientă, oxigenul poate fi administrat utilizând mai multe sisteme diferite. Alegerea sistemului de administrare depinde de starea clinică a copilului și de concentrația dorită de oxigen. Sistemele de administrare a oxigenului pot fi împărțite în sisteme cu debit redus și cu debit ridicat. Un sistem cu debit redus utilizează aerul ambiant deoarece debitul de gaz este insuficient pentru a satisface toate cerințele de debit inspirator.

În teorie, sistemele cu debit redus furnizează concentrații de oxigen de 23 până la 90%, deși nu o fac în mod fiabil. Sistemele cu debit ridicat pot furniza în mod fiabil atât concentrații mari, cât și mici de oxigen inspirat.

22.1 Mască de oxigen

Diverse tipuri de măști de oxigen pot fi utilizate pentru a furniza oxigen umidificat într-o gamă largă de concentrații.

Masca de oxigen simplă este un dispozitiv cu flux redus care eliberează oxigen la o concentrație de 35 până la 60%, cu o rată de reflux de 6 până la 10 l/min.

O mască de reinspirare parțială constă dintr-o mască facială cu o pungă cu rezervor. Aceasta furnizează în mod fiabil o concentrație de oxigen inspirat de 50 până la 60% (comparativ cu 30 până la 60% în cazul măștilor convenționale); de obicei este necesar un debit de oxigen de 10 până la 12 l/min.

O mască fără reinhalare constă dintr-o mască facială și o pungă cu rezervor; poate atinge o concentrație de oxigen inspirat de 95% cu un debit de oxigen de 10 până la 12 l/min și utilizarea unei măști faciale bine etanșate.

22.2 Salon de cosmetice

Un cort sau o vizie are un debit mare și necesită 10 până la 15 l/min, dar nu poate fi alimentată în mod fiabil cu concentrații stabile de oxigen inspirat mai mari de 40%.

22.3 Cască de protecție

Este o cască transparentă din plastic care acoperă capul pacientului. Se poate obține un debit de gaz la intrare de 10 până la 15 l/min și o concentrație de oxigen inspirat de 80 până la 90%. În general, casca nu este suficient de mare pentru a fi utilizată de copii cu vârsta mai mare de un an.

Alte dispozitive includ canula nazală și cateterul pentru administrarea de fluxuri mici de oxigen.

Dacă, în ciuda administrării adecvate de oxigen, nu se observă nicio ameliorare a stării clinice și saturația de oxigen rămâne scăzută, va fi necesară o abordare terapeutică suplimentară (Tabelul 64-7).

Insuficiența respiratorie de tip I beneficiază de obicei de - terapia conservatoare cu oxigen, dar când aceasta este insuficientă și nu se poate obține o PaO2 mai mare de 60 mmHg , sunt inițial necesare ventilația cu mască- balon , intubația endotraheală și ventilația mecanică. În mod similar, insuficiența respiratorie acută de tip II cu un nivel ridicat de hipercapnie sau când PaCO2 crește rapid este o indicație pentru suportul ventilației mecanice.

22.4 Ventilație cu balon-valvă-mască

Riscul de insuficiență respiratorie nu este întotdeauna evident la o singură examinare. Interpretarea examenului fizic și a datelor de laborator este adesea utilă. Atunci când se observă o tendință , intervenția țintită o previne adesea.

Cuadro 64-7. Concentración de oxígeno que se proporciona por las diferentes vías de administración

Vía	Litros de flujo/min	Conc. de O_2

Stop respirator și cardiac. Atunci când se observă ventilație inadecvată , singurul tratament adecvat este inițierea rapidă a ventilației asistate. O mască de ventilație permite salvatorului să ventileze și să oxigeneze pacientul în timpul respirației spontane, asistate sau controlate. Măștile faciale sunt disponibile în diferite dimensiuni. Mărimea adecvată este selectată pentru a obține o etanșare strânsă. Masca trebuie să se extindă de la puntea nasului până la fanta bărbiei, acoperind nasul și gura, dar evitând compresia ochilor. În general, o poziție neutră de adulmecare, fără hiperextensie a capului, este potrivită pentru sugari, la care trebuie evitată hiperextensia extremă, deoarece poate provoca obstrucția căilor respiratorii. O întrebare frecventă este: când ar trebui intubat un pacient? Este important de reținut că trebuie efectuată o evaluare completă, inclusiv criterii clinice și de laborator, pentru a determina cursul de acțiune adecvat. Cu toate acestea, în absența gazelor sanguine arteriale, semnele clinice la pacienții în stare critică sunt suficiente pentru a justifica intubația endotraheală și ventilația mecanică, prevenind astfel stopul cardiorespirator. Neluarea promptă a acestei măsuri poate duce la deces sau, dacă pacientul supraviețuiește, pot apărea sechele neurologice.

Intubația endotraheală trebuie efectuată de o persoană cu experiență, astfel încât să fie o procedură rapidă și atraumatică, iar pentru a realiza acest lucru se recomandă utilizarea sedativelor și a blocantelor neuromusculare.

22.5 Căile respiratorii endotraheale

Ventilația printr-un tub endotraheal este cea mai eficientă și fiabilă metodă de ventilație asistată, deoarece căile respiratorii sunt izolate, asigurând o ventilație adecvată și un aport de oxigen, există o șansă mai mică de a aspira conținutul gastric, ventilația poate fi intercalată eficient cu compresia toracică, timpul de inspirație și presiunea inspiratorie maximă pot fi controlate, iar PEEP poate fi administrat, dacă este necesar, folosind o valvă PEEP în orificiul expirator (Tabelul 64-8).

22.6 Tub endotraheal

Sonda endotraheală trebuie să fie sterilă, de unică folosință și fabricată din clorură de polivinil transparentă, cu un marker radioopac . Se preferă sonde cu un diametru intern uniform. Capătul distal al sondei endotraheale poate avea

I Cuadro 64-8. Intubación endotraqueal

Indicaciones
Apnea
Insuficiencia respiratoria aguda
Hipoxemia (PaO_2 <50 mmHg con FiO_2 >50%) e hipercapnia ($PaCO_2$ >55 mmHg), alcanzada en forma aguda con acidosis
Obstrucción de la vía aérea alta
Ausencia de reflejos de protección de la vía aérea (coma)
Necesidad de controlar la vía aérea: disminuir el trabajo respiratorio (choque establecido), controlar la $PaCO_2$ (TCE), producir relajación muscular (anestesia)
Necesidad de administrar PEEP

o deschidere în peretele lateral (ochiul Murphy) pentru a reduce riscul de atelectazie a lobului superior drept. Sonda endotraheală trebuie să aibă marcaje de distanță în centimetri ca puncte de referință în timpul plasării și pentru a facilita detectarea mișcării neintenționate a sondei. Sondele endotraheale balonate trebuie să fie de presiune scăzută și volum mare; acestea sunt indicate pentru copiii cu vârsta cuprinsă între opt și zece ani și peste. La copiii cu vârsta sub opt și zece ani, îngustarea anatomică normală la nivelul cartilajului cricoid oferă un balon funcțional. Dimensiunea adecvată a sondei endotraheale poate fi ușor estimată vizual, alegând una al cărei diametru exterior este apropiat de diametrul degetului mic al copilului. Una dintre formulele pentru estimarea dimensiunii corecte a sondei endotraheale pentru copiii cu vârsta peste doi ani poate fi calculată după cum urmează:

$$\text{Tubo endotraqueal} = \frac{\text{Vârstă (ani)}}{4} + 4 \text{ (diametru interior } \textbf{în} \text{ mm)}$$

Distanța (adâncimea) adecvată în centimetri care trebuie inserată (de la marginea alveolară până la porțiunea mediană a traheei) pentru copiii cu vârsta peste doi ani se calculează aproximativ adăugând 12 la jumătate din vârsta pacientului:

$$\frac{\text{Vârstă (ani)}}{2} + 12$$

Această formulă determină, în general, plasarea vârfului sondei endotraheale deasupra carinei. Alternativ , distanța de inserție în centimetri poate fi estimată prin înmulțirea diametrului intern al sondei cu 3.

22.6.1 Umidificare

Mecanismul de umidificare este adesea afectat la pacienții cu deshidratare, respirație superficială, respirație rapidă, respirație pe gură și inhalare uscată de gaze. Acest lucru duce la creșterea vâscozității secrețiilor și la dificultăți de expulzare a secrețiilor, ceea ce face ca utilizarea unui nebulizator să fie esențială în aceste circumstanțe. În mod ideal, acesta ar trebui să fie un nebulizator cu ultrasunete. Deși micropicăturile abia ajung la tractul respirator inferior, depunerea lor în mucoasa nazală sau faringiană asigură o umiditate relativă de 100% a gazelor inspirate. Este important de subliniat că cea mai bună modalitate de a subția secrețiile este prin administrarea adecvată de lichide pe cale orală sau parenterală. Terapia cu aerosoli este uneori benefică în cazurile de astm, bronșiolită și crup.

22.6.2 Aspirarea secrețiilor

Acesta este unul dintre cele mai importante aspecte ale tratării copiilor cu insuficiență respiratorie. Aspirarea ușoară a secrețiilor nu numai că le îndepărtează, dar stimulează și tusea și promovează expulzarea lor. Adesea, o aspirare corectă va preveni necesitatea intubării endotraheale.

Unii pacienți cu secrеții retenționate care nu necesită intubație prelungită beneficiază de aspirație selectivă sub intubație adecvată. Hipoxemia trebuie evitată în timpul acestei proceduri prin administrarea de oxigen continuu sau intermitent. Nu trebuie utilizată la pacienții cu obstrucție a căilor respiratorii superioare (crup), deoarece poate crește inflamația.

22.6.3 Fizioterapie pulmonară

La pacienții predispuși la reținerea secrețiilor, percuția, drenajul postural și aspirația cresc volumul secrețiilor eliminate și îmbunătățesc PaO2 , făcând utilitatea lor incontestabilă. - Administrarea orală de lichide trebuie întreruptă la copiii cu detresă respiratorie moderată până la severă și insuficiență respiratorie. Pacienții cu hipoxemie, în special nou-născuții și sugarii, prezintă distensie gastrică care interferează cu ventilația și poate induce vărsături cu risc de aspirație. Medicul curant trebuie să ia în considerare faptul că nebulizarea poate duce la suprahidratare și că pacienții intubați nu prezintă pierderi pulmonare insensibile, ceea ce trebuie luat în considerare la calcularea necesarului de lichide.

22.6.4 Supraveghere

Monitorizarea funcției respiratorii are ca scop susținerea vieții în faza critică și stabilirea unor ghiduri pentru inițierea terapiei cu oxigen, a suportului ventilator, evaluarea continuă a progresului, întreruperea suportului ventilator și, în general, oferirea unei abordări raționale pentru îngrijirea copiilor aflați în stare critică. Este necesară observarea clinică constantă, în special în ceea ce privește modificările cardiovasculare, respiratorii și cerebrale. Analiza gazelor sanguine arteriale este doar primul pas. Aceasta trebuie urmată de determinarea presiunii alveolare a oxigenului, a gradientului de oxigen alveolo-arterial și calcularea șunturilor intrapulmonare, care reflectă respirația externă. Conținutul de oxigen arterial și venos, saturația , diferența arteriovenoasă de oxigen, curba de disociere a hemoglobinei, P50 și indicele de extracție a oxigenului ajută la evaluarea respirației interne.

În cele din urmă, evaluarea, clasificarea, diagnosticul și tratamentul adecvat precoce pot preveni stopul respirator și cardiac la pacienții în stare critică.

LITERATURĂ

Asociația Americană a Inimii. Suport vital avansat pediatric, 2006-2007.

Asociația Americană a Inimii. Resuscitare Avansată Pediatrică, 1997-1999 .

García T. Ventilație manuală cu balon și intubație endotraheală. Urgențe și tratamentul copilului în stare critică. Capitolul 9. 2000:44-52.

Garduño EA. Insuficiență respiratorie severă la copii. *Acta Pediatr Méx,* 1987;8(2):52-62.

Henning R. Insuficiență respiratorie. Medicină respiratorie pediatrică. Capitolul 26. Taussing, 1999:404-426.

Lester LA. Terapie cu oxigen. Medicină respiratorie pediatrică. Capitolul 93. Taussing, 1999:871-887.

Noguez PF. Insuficiența respiratorie în unitatea de terapie intensivă, Terapie intensivă în pediatrie. Capitolul 4. Ediția a 2-a . M. Arellano, 1981.

Ortiz VM. Insuficiență respiratorie acută, subiecte selectate în terapia intensivă pediatrică. Carlos Olvera, 1987:1-18.

West BJ. Fiziopatologie pulmonară. Concepte fundamentale. Ediția a 2-a. Editorial Panamericana, 1982:11-180.

Wilson BG. Terapie cu oxigen. Îngrijire respiratorie neonatală și pediatrică. Capitolul 14. Ed. a 2-a. Beck Mosby, 1993:226-245.

CAPÍTULO 65

Sindromul disfuncției respiratorii secundar infecțiilor severe

Dr. Francisco Vargas Saucedo / Dr. Rodolfo Calderón Gasca

Conținut

- 1. Introducere
- 2. Insuficiență pulmonară în sepsis
- 3. Funcția PMN-urilor în leziuni pulmonare în sepsis
- 4. Funcția agentului surfactant în procesul de deteriorare sepsis pulmonar
- 5. Leziuni pulmonare cauzate de radicalii liberi de oxigen în sepsis
- 6. Manifestări clinice
- 7. Criterii de admitere terapie intensivă din cauza disfuncției respiratorii în sepsis
- 8. Tratament
- 9. Suport ventilator
- Literatură

1. INTRODUCERE

Infecțiile severe sunt o cauză frecventă de internare în unitățile de terapie intensivă pediatrică (UCIP), care constituie sindromul de disfuncție multiplă de organe (SMO), o complicație foarte frecventă la acești copii. Odată ce un pacient dezvoltă o complicație a sepsisului, există o probabilitate mare de a iniția o cascadă de evenimente care se manifestă prin disfuncția diferitelor organe și sisteme. Una dintre infecțiile observate cel mai frecvent ca factor predispozant pentru SMO este pneumonia, urmată de sepsis cu sau fără șoc. Aproape 100% dintre pacienții cu disfuncție de organe prezintă insuficiență respiratorie cu leziuni pulmonare acute, urmată ca frecvență de insuficiență circulatorie, renală, hematologică, gastrointestinală/hepatică și neurologică. Mortalitatea este foarte mare, în special dacă sistemele circulator și respirator sunt primele care devin disfuncționale; se știe că insuficiența a trei sau mai multe sisteme este asociată cu o mortalitate mai mare, depășind 90%. Insuficiența circulatorie precoce are un prognostic rezervat.

Sindromul de detresă respiratorie acută progresivă (SDRP) a fost descris pentru prima dată la pacienții adulți în urmă cu mai bine de 30 de ani. Ani mai târziu, această afecțiune a fost observată și la pacienții pediatrici cu o fiziopatologie foarte similară, deși declanșată de probleme diferite. A fost întotdeauna o entitate fiziologic complexă, cu mortalitate ridicată, prezentând o provocare terapeutică semnificativă pentru medici. Prognosticul și evoluția sa depind de originea și severitatea afecțiunii inițiale, de starea imună la momentul respectiv și de dezvoltarea altor insuficiențe organice. Acești factori sunt în mod clar foarte dificil de modificat în cursul bolii, în ciuda numeroaselor medicamente care au fost utilizate și a multor altele care sunt încă în curs de investigare. Aceste medicamente încearcă să inhibe și să echilibreze cascada de evenimente proinflamatorii și antiinflamatorii care apar în stadiile incipiente. Printre acestea se numără steroizii, anticorpii antimediari, inhibitorii prostaglandinelor, captatorii de radicali liberi și alții, aproape toți fără prea mult succes. Progresele notabile s-au înregistrat în ventilația mecanică (VM) și în suportul ventilator pentru acești pacienți. Managementul său poate influența direct evoluția acestor pacienți, fie pozitiv prin stabilirea anumitor principii de bază, pe care le cunoaștem acum sub numele de strategie ventilatorie, fie negativ, agravând potențial insuficiența respiratorie sau întârziind vindecarea plămânului afectat. Acest lucru va depinde de capacitatea echipei medicale și paramedicale și de infrastructura fiecărei unități de terapie intensivă pediatrică, ceea ce înseamnă că evoluția bolii urmează un proces secvențial, influențat de progresele în tehnologia echipamentelor.

 disponibile pentru o mai bună înțelegere a fiziopatologiei bolii.

2. INSUFICIENȚĂ PULMONARĂ ÎN SEPSIS

Răspunsul inflamator generalizat care apare în sepsis are loc în endoteliul vascular prin interacțiunea celulelor sanguine activate și a celulelor endoteliale activate. Rezultatul este deteriorarea endotelială, cu creșterea consecventă a permeabilității vasculare, a edemului și a leziunilor organelor. Când endoteliul răspunde la stimuli agoniști prin secretarea produselor sale fără a sintetiza proteine, se spune că este stimulat; când răspunde la alți stimuli prin sintetizarea proteinelor și dobândirea de noi funcții, se spune că este activat. Reamintim că funcțiile endoteliului sunt în principal eliberarea de substanțe anticoagulante și antitrombotice pentru menținerea fluxului sanguin, precum și menținerea tonusului vascular prin interacțiunea sa cu vasodilatatoare, cum ar fi oxidul nitric și prostaciclina, și vasoconstrictoare, cum ar fi endotelinele și tromboxanul.

În procesul septic, apare un răspuns hemodinamic timpuriu, caracterizat prin vasodilatație datorată activării endoteliale de către citokine, cum ar fi factorul de necroză tumorală (TNF) și interleukina-1 (IL-1), care provoacă secreția de prostaciclină (PGI2) și oxid nitric (NO). Anterior, TNF era eliberat de macrofage care erau activate prin legarea lipopolisacharidei (LPS), o componentă a membranei bacteriene, la receptorul lor de suprafață. Odată activate, leucocitele polimorfonucleare (PMN), și cu fluxul sanguin deja încetinit din cauza vasodilatației, migrează spre marginile fluxului sanguin, unde se agregă cu celulele endoteliale prin intermediul moleculelor lor de adeziune. Inițial, această legare PMN-endoteliu este benefică organismului prin eliberarea de substanțe specifice; cu toate acestea, mecanismul de autoreglare poate fi depășit, menținut și prelungit, ducând la deteriorarea celulelor endoteliale, apoi la deteriorarea organelor și, în final, la insuficiență multiplă de organe.

Pe baza celor de mai sus, afectarea pulmonară în sepsis este prima manifestare, iar dacă rezultatul răspunsului inflamator endotelial este extravazarea de lichide, prima și cea mai timpurie zonă afectată este interstițiul pulmonar. Acest fenomen va provoca inundații alveolare, care se vor reflecta într-o afectare progresivă a schimbului de gaze din cauza măririi și îngroșării din ce în ce mai semnificative a membranei alveolocapilare, care se umple cu tot mai mult lichid extravazat, cu o manifestare clinică clară și evidentă a leziunii pulmonare acute.

Spre deosebire de alte organe, plămânul prezintă anumite particularități în răspunsul său la sepsis, care sunt discutate mai jos:

1. Vasoconstricția este primul răspuns hemodinamic.
2. Modificări structurale ale endoteliului.
3. Flux limfatic crescut.
4. Rezistență crescută la fluxul de aer.
5. Rezistență vasculară pulmonară crescută.

Toate cele de mai sus vor produce inevitabil un anumit grad de hipoxemie care inițial nu este cauzat de edemul alveolar; se pare că acest prim episod este mediat de tromboxani derivați din activarea acidului arahidonic; hipertensiunea arterială rămâne crescută timp de câteva ore, apoi apare un nou episod de hipertensiune arterială care acum este asociat cu edem alveolar; în primul episod aceasta poate fi prevenită sau contracarată cu inhibitori antiinflamatori ai produșilor de ciclooxigenază, aceleași substanțe care nu vor avea niciun efect benefic în al doilea episod.

Hipertensiunea pulmonară care apare în timpul celui de- al doilea episod se datorează în principal:

1. Obstrucție vasculară cauzată de microtrombi.
2. Obliterarea vasculară datorată hipertrofiei stratului muscular.
3. Vasoconstricție cauzată de creșterea rezistenței vasculare pulmonare.

Vasoconstricția este considerată a fi datorată hipoxiei și modificărilor funcției endoteliale; iar acest eveniment fiziologic are ca scop devierea fluxului sanguin către zonele mai bine ventilate și oxigenate. În leziunile pulmonare acute, interacțiunea dintre vasoconstricție și creșterea permeabilității endoteliale este foarte dăunătoare, așa cum se poate observa în ecuația Starling, care afirmă că o hipertensiune capilară mai mare duce la scurgeri de lichide mai mari, edeme mai mari, hipoxie mai mare și, în consecință, la o hipertensiune pulmonară mai mare, completând astfel ciclul patogen.

3. ROLUL PMN-urilor ÎN AFECȚIUNILE PULMONARE ÎN SEPSIS

În condiții normale, PMN-urile au sarcini negative la suprafață, așa că sunt respinse de celulele endoteliale, motiv pentru care călătoresc spre centrul fluxului sanguin ; în sepsis, porii PMN-urilor sunt activați prin modificarea potențialului electric, iar acest lucru, pe lângă fluxul lent datorat vasodilatației, determină aceste celule să circule aproape de peretele vascular, crescând aderența lor.

Plămânul conține în mod normal un număr mai mare de PMN-uri în patul său vascular decât restul corpului. Spre deosebire de restul corpului, microvascularizația capilară pulmonară are un diametru de 5,5 microni, în timp ce diametrul unui PMN este de 7 microni. Prin urmare, pentru a circula prin capilare, PMN-urile trebuie să se deformeze. Din cauza sepsisului, atunci când PMN-urile sunt activate, capacitatea lor de deformare scade, rezultând un contact mai intens și mai prelungit între aceste celule și endoteliu, cu un potențial distructiv crescut pentru ambele.

Aceasta explică de ce plămânul este principalul organ țintă al răspunsului inflamator în sepsis.

Prin urmare, se poate spune că PMN-urile participă la leziunile pulmonare prin două mecanisme:

1. Prin legarea de celulele endoteliale, acestea produc edem pulmonar.
2. Odată ce au migrat în interstițiu, acestea distrug și - degradează matricea interstițială pulmonară prin eliberarea de radicali liberi, proteaze și lizozime.

Eliberarea radicalilor liberi de oxigen și a altor substanțe este eliberată inițial de PMN-uri pentru a exercita o acțiune bactericidă, oxidând fosfolipidele și glicoproteinele membranelor bacteriene.

4. ROLUL SURFACTANTULUI ÎN PROCESUL DE AFECȚIONARE PULMONARĂ ÎN SEPSIS

Surfactantul reduce tensiunea superficială alveolară pentru a preveni colapsul alveolar în timpul expirației; principalele sale componente sunt două substanțe sintetizate de pneumocitele de tip II: fosfatidilcolină și fosfatidilglicerol. În sepsis, TNF-alfa secretat de macrofagele alveolare și interstițiale inhibă sinteza fosfolipidelor necesare pentru o producție adecvată de surfactant.

Concentrațiile mari de oxigen administrate pentru a menține o PaO2 adecvată produc, de asemenea, efecte toxice asupra pneumocitelor alveolare de tip II; efectul se datorează și eliberării de radicali liberi de oxigen, ceea ce determină o scădere a sintezei fosfolipidelor și, în consecință, o alterare a funcționării agentului surfactant.

Radicalii liberi de oxigen produși de PMN-uri, macrofage și oxid nitric (NO) în alveolă pot reacționa cu proteina alfa-PI, principalul inhibitor al elastazei produse de PMN-uri. Atunci când această proteină este inhibată, elastaza va efectua proteoliza în alveolă.

Alte componente participă, de asemenea, la afectarea pulmonară ; printre acestea se numără macrofagele, datorită eliberării de metaboliți de oxigen și enzime proteolitice; la rândul lor, trombocitele eliberează mediatori abundenți în timpul sepsisului, complement, metaboliți ai acidului arahidonic, factor Hagemann activat, fibronectină, citokine etc.

5. Leziuni pulmonare cauzate de radicalii liberi de oxigen în sepsis

Radicalii liberi sunt molecule cu un singur electron și o reactivitate ridicată. În celule, pierderea unui electron pentru a forma superoxid are loc în mitocondrii, iar în condiții normale, acest electron este metabolizat în interiorul celulei. Dacă ar fi expulzat, ar reacționa rapid cu apa pentru a forma superoxid de hidrogen, care la pH normal este metabolizat rapid de antioxidanți. În sepsis, numărul radicalilor liberi, datorită implicării celulare extinse în răspunsul inflamator, este depășit de antioxidanți. În plus, există o modificare a pH-ului din cauza acidozei; astfel, acțiunea toxică a radicalilor liberi devine iminentă, provocând oxidarea membranelor celulare și inactivarea inhibitorilor de proteinaze.

6. MANIFESTĂRI CLINICE

În ordinea apariției, simptomele vor fi următoarele:

1. Tahipnee și hiperventilație ca răspuns la eliberarea de mediatori.
2. Alcaloză respiratorie cu PaO2 încă prezervată.
3. Hipertensiune pulmonară ușoară, chiar și fără dovezi radiologice de leziuni.
4. Dispnee cauzată de extravazarea de lichide și edem pulmonar .
5. Hipoxemie cu dovezi radiologice de infiltrate alveolare.
6. Ventilație/perfuzie refractară la tratament sau creștere a FiO2 din cauza efectului de șunt alveolar progresiv .

În acest fel, stimulul septic va provoca leziuni pulmonare progresive până când duce la o stare de insuficiență respiratorie, care, în funcție de severitate, va fi denumită leziune pulmonară acută sau SIRPAN.

7. CRITERII DE INTERNARE ÎN TERAPIE INTENSIVĂ PENTRU DISFUNCȚIA RESPIRATORIE ÎN SEPSIS

1. Tahipnee mai mare de 30/min sau mai mare de 20% din valoarea inițială.
2. Insuficiență respiratorie cu PaO2 sub 60 mmHg.
3. Instabilitate hemodinamică. Hipotensiune arterială refractară.
4. Nivel scăzut de conștiență.
5. Insuficiență renală.
6. Anemie severă.
7. Acidoză metabolică refractară.
8. Tulburări clinice și de laborator ale coagulării.
9. Infecții extrapulmonare severe, cum ar fi meningita, artrita , endocardita etc.
10. Complicații radiologice, cum ar fi pneumonia multilobară, revărsat pleural semnificativ etc.

8. TRATAMENT

Managementul trebuie să fie orientat spre prevenție și îngrijire de susținere și include, în esență, patru aspecte:

1. Controlul cauzei.
2. Optimizați transportul de oxigen.
3. Suport ventilator.
4. Suport metabolic.

Controlul cauzei subiacente necesită o gestionare precoce, continuă și dinamică a progresiei sepsisului și șocului septic. Este util să se aplice indicatori de severitate sau de risc de morbiditate/mortalitate adecvați pentru pacienții pediatrici; printre aceștia se numără PRIMS, PIM, MARSHALL, TISS și GARCÍA, printre alții. Aceștia permit clasificarea timpurie a pacienților în funcție de scorul lor, determinând dacă necesită internare într-o secție de pediatrie, o unitate de terapie intermediară sau o unitate de terapie intensivă.

Pentru optimizarea transportului de oxigen, este necesară menținerea unei saturații peste 90%, cu un hematocrit peste 40%; management hemodinamic cu volum adecvat pentru îmbunătățirea precarcării; inotrope și vasodilatatoare pentru reducerea postsarcinii.

Suportul metabolic necesită suport nutrițional, deoarece nu modifică procesul MODS în sine, dar ajută la reducerea morbidității și mortalității; regulile pentru acest lucru sunt - următoarele:

1. Evitați consumul excesiv de calorii și glucoză, ținând cont de creșterea gluconeogenezei.
2. Restricționați lipidele la valori între 0,5 și 1,0 g/kg/zi pentru a evita sindromul excesului de grăsime și imunosupresia iatrogenă. Utilizarea acizilor grași polinesaturați omega-3 ar reduce sinteza mediatorilor inflamatori.
3. Utilizarea aminoacizilor modificați, care realizează o retenție mai bună a azotului și o ureogeneză mai redusă decât aminoacizii standard.
4. Aportul timpuriu și adecvat de nutrienți prin tractul digestiv este esențial, deoarece va preveni proliferarea și translocarea bacteriilor.

9. SUPORT VENTILATOR

Cea mai bună strategie pentru gestionarea SDRA este optimizarea recrutării alveolare pentru a îmbunătăți oxigenarea și a reduce efortul respirator; în plus, plămânii trebuie protejați de efectele dăunătoare ale presiunii pozitive în căile respiratorii. Ventilația protectoare este utilizată în acest scop, având ca scop reducerea și prevenirea deteriorării ulterioare a țesutului pulmonar.

Odată ce pacientul este intubat, trebuie inițiată ventilația controlată, fie prin presiune la sugarii cu greutatea mai mică de 10 kg, fie prin volum la copiii mai mari cu greutate mai mare. În mod ideal, tratamentul ar trebui să înceapă cu parametri moderați și să fie crescuți după cum este necesar, în funcție de gravitatea pacientului; obiectivul este de a obține o PaO2 mai mare de 80 mmHg cu o FiO2 mai mică de 40 mmHg, ceea ce va necesita creșterea PEEP și PIM, după cum este necesar de către pacient.

Dacă se utilizează ventilație controlată prin volum, se începe cu un volum curent de 8 până la 10 ml/kg, o frecvență respiratorie de 15 până la 18 respirații pe minut, un timp inspirator de 25 până la 30% și o fracție de oxigen inspirat mai mare de 0,6, cu niveluri scăzute de PEEP. Este puțin probabil ca acești parametri să ducă la o presiune maximă a căilor respiratorii peste 25 sau 30 cm H_2O în SDRA incipientă. În următoarea oră, se evaluează ajustările necesare. În acest moment, este important să se atingă stabilitatea hemodinamică cu resuscitare volemică și vasopresoare. Cu colaborarea directă a echipei de asistență pentru ventilator, se ajustează setările ventilatorului în funcție de nevoile pacientului. În această perioadă, se crește treptat PEEP și se scade lent și progresiv FiO_2 sub 0,6, încercând să se mențină PaO_2 peste 80% cu saturație peste 90%.

În timpul managementului ventilației, care, așa cum s-a menționat anterior, trebuie să fie controlat, gestionarea adecvată a sedării, relaxării musculare și analgeziei este absolut esențială, în special dacă se crește PEEP. Sedativul ideal este cel care obține efectul dorit fără a altera starea hemodinamică a pacientului. În pediatrie, benzodiazepinele, în principal midazolam, sunt cele mai frecvent utilizate. Tratamentul poate începe cu un bolus intravenos ridicat de 0,1 până la 0,2 mg/kg, urmat de o perfuzie continuă de 2 până la 4 mg/kg/min, cu o gamă destul de largă de creșteri fără efecte hemodinamice negative. Relaxarea musculară este recomandată cu pancuroniu, atracuriu sau, dacă există leziuni hepatice severe, *c*- atracuriu. Pancuroniul este cel mai accesibil și se administrează în perfuzie continuă de 30 până la 50 mg/kg/min în bolusuri la fiecare 4 ore. În cele din urmă, este important să se gestioneze analgezia cu opioide, în bolusuri la fiecare 2 până la 4 ore; Cea mai frecvent utilizată în pediatrie este nalbufina, 10 până la 30 mcg/kg per bolus.

LITERATURĂ

Berman S. Epidemiologia infecțiilor respiratorii acute la copiii din țările în curs de dezvoltare. *Rev Infect Dis,* 1991;13:S454-62.

RC osoasă. Patogeneza sepsisului. *Ann Intern Med,* 1991;115:457-469.

Brain JD. Rolul macrofagelor pulmonare în inflamația pulmonară acută. În: Carlson RN (ed.). Terapie intensivă, stadiul actual al tehnicii. *Soc Crit Care Med,* 1992;13:47-53.

Bugedo TG. Ventilația mecanică în sindromul de detresă respiratorie. Universitatea Pontificală Catolică din Chile, Programul de Medicină Terapie Intensivă , 2007;1:3-35.

Închide FB. Sindromul de fairule cu organe multiple. În: Chernow B, Furthman BP, Lumb PD, Reines HD, Sprung CL (eds). Perspective în terapia intensivă. St Louis, Mo: Medical Publishing, Inc, 1988:1-30.

Curtis NS, Geoffery LB. Concepte actuale despre sepsis și leziuni pulmonare acute. În: Dorinsky PM (ed.). Clinici toracice. *Medicine,* 1996;17(2):213-218.

Doldán PO. Insuficiența multiplă de organe în pediatrie. Jurnalul Oficial al - Societății Paraguayene de Pediatrie, 2002;29(2):24-29.

Landry L, Saporiti A, Vasallo J, Jmelnitsky L, Rodríguez E, Magliola R. Sindromul de disfuncție de organe multiple secundar infecțiilor severe. *Rev Méd Inf,* 1998;1:31-33.

Rangel F. Istoricul natural al sindromului de răspuns inflamator sistemic (SRIS). *JAMA* , 1995;273(2):117-123.

Seeger W. Exotoxine bacteriene și leziuni vasculare. En: Fiziopatologia șocului, sepsisului și insuficienței de organe. Schalag-Redl. Springer-Verlag, 1993:3 10 .

Swingler GH. Diferențierea radiologică între infecțiile bacteriene și virale ale tractului respirator inferior la copii: o analiză sistemică a literaturii de specialitate. *Clin Pediat* , 2000;39:627-33.

CAPÍTULO 66

Monitorul nu invaziv al infecțiilor respiratorii bajas

Dr. Ulises Reyes Gómez / Dr. Francisco Javier Ávila Cortés

Conținut

- 1. Introducere
- 2. Istorie
- 3. Bazele fiziologice ale oximetriei puls
- 4. Instrucțiuni în probleme respiratorii
- 5. Experiență clinică
- 6. Aspecte clinicofiziologic
- 7. Dezavantaje ale OP
- 8. Riscuri legate de utilizare de la OP?
- 9. Concluzie
- Literatură

1. INTRODUCERE

Deși mortalitatea asociată cu infecțiile respiratorii acute (ARI) tinde să scadă, în Mexic s-a documentat din 1993 că 80% dintre copiii care au murit din cauza pneumoniei au primit îngrijiri medicale în cele 72 de ore anterioare decesului; 60% dintre aceștia au murit acasă, iar în 50% dintre cazuri tratamentul prescris a fost inadecvat. Aceste date, luate împreună, sugerează o lipsă de conștientizare, omisiune sau probleme în informațiile furnizate de medici membrilor familiei cu privire la semnele de avertizare și progresia bolii.

Având în vedere caracteristicile îngrijirii oferite în Mexic, fișele propuse de OMS au fost modificate și sunt prezentate ca planuri de detectare și acțiune, care sunt: Planul A (fără pneumonie), Planul B (pneumonie pentru tratament ambulatoriu) și Planul C (pneumonie care necesită spitalizare). Aceste planuri sunt aplicabile tuturor copiilor sub cinci ani. Este important de menționat că un grup de pacienți cu infecții ale tractului respirator mediu și inferior va dezvolta semne de avertizare, cum ar fi cianoză, incapacitatea de a bea, convulsii, somnolență sau insomnie, stridor în repaus, malnutriție severă (ca factor de risc) și retracții intercostale; la sugarii sub două luni, tahipnee cu o frecvență respiratorie mai mare de 60/min, febră sau hipotermie; prin urmare, acest grup trebuie spitalizat.

Unele semne clinice, cum ar fi frecvența respiratorie, prezența retracțiilor toracice, dilatarea nazală, mormăitul, cianoza , paloare, reumplerea capilară și aspectul general al pacientului sunt utilizate pentru a evalua starea cardiorespiratorie a sugarilor și copiilor.

Cercetările anterioare au arătat că, în ciuda prezenței frecvente a acestor semne clinice, absența lor nu exclude în mod fiabil posibilitatea unor afecțiuni cardiopulmonare grave, a - infecțiilor tractului respirator inferior sau a sepsisului. Prin urmare, este nevoie de o metodă neinvazivă, pe lângă evaluarea clinică, pentru a identifica cu precizie momentul în care un pacient are o infecție respiratorie cu progresie rapidă și agravare silențioasă, care necesită o intervenție terapeutică promptă și la timp.

În ultimele două decenii, progresele tehnice au făcut posibilă construirea de pulsoximetre, care măsoară saturația parțială de oxigen (SpO_2) într-un mod neinvaziv.

Costul majorității pulsoximetrelor portabile este acum accesibil, ceea ce face posibilă efectuarea de teste de screening cu costuri reduse în afara sălilor de operație și a unităților de terapie intensivă, cu fiabilitatea și simplitatea dorite, nu numai la pacienții cu infecții respiratorii care trebuie detectate prompt, ci și în multe alte situații clinice documentate în acest capitol. Din acest motiv, pulsoximetria este o metodă pe care mulți autori au considerat-o al cincilea semn vital, deoarece este clasificată ca monitorizare neinvazivă, inofensivă și extrem de fiabilă.

2. ISTORIE

Analiza transcutanată a gazelor sanguine a fost documentată în 1970, inițial pentru a satisface nevoia de oxigenare continuă și monitorizare a ventilației la pacienții nou-născuți. Principiul capnografiei a fost descris pentru prima dată în 1943, dar nu a fost aplicat pe scară largă pentru monitorizarea ventilației neinvazive până în anii 1970.

Anii 1980 au marcat dezvoltarea pulsoximetriei (PO), care a permis aplicarea pe scară largă a acestei tehnologii în multe zone

ale spitalelor.

Utilizarea frecventă a cateterelor arteriale permanente și disponibilitatea clinică a determinărilor rapide ale gazelor sanguine au facilitat considerabil gestionarea echipamentelor de administrare a oxigenului și a ventilatoarelor.

Cu toate acestea, monitorizarea continuă a oxigenării și ventilației în timp real este încă necesară pentru pacienții din - unitățile de terapie intensivă pediatrică și neonatală.

Trei dintre aceste metode sunt: monitorizarea transcutanată a gazelor sanguine; pulsoximetria; și capnografia. Indicațiile pentru monitorizarea continuă, în timp real și neinvazivă a gazelor sanguine pot fi împărțite în trei grupe principale:

1. Pacienți cu risc crescut din cauza modificărilor acute ale gazelor sanguine.
2. Pacienți cu boli pulmonare cronice care necesită ventilație pe termen lung sau oxigenoterapie.
3. Pacienți la care se suspectează hipoxie sau apnee în somn.

Monitorizarea este o parte foarte importantă a sedării și analgeziei eficiente, așadar oxigenoterapia continuă a devenit - elementul principal al monitorizării, detectând hipoxia cu mult înainte de debutul clinic și de sechelele acesteia.

3. BAZE FIZIOLOGICE ALE OXIMETRIEI PULS

Monitorizarea transcutanată a gazelor oferă măsurători ale presiunii parțiale a oxigenului și dioxidului de carbon în capilarele arteriale subcutanate prin plasarea unor electrozi încălziți pe piele. Electrodul încălzește țesutul subiacent, provocând hiperemie și o deplasare localizată a curbei de disociere a oxigenului, rezultând eliberarea unei cantități mai mari de oxigen în țesuturi. O2 și CO2 produse difuzează ușor prin pielea încălzită și pot fi măsurate de electrod .

Saturația de oxigen (OS) se măsoară prin detectarea diferențelor în absorbția luminii roșii și a unui semnal infraroșu emis de un pat vascular arteriolar pulsatil. Electrozii transcutanați arteriali de oxigen și dioxid de carbon măsoară saturația de oxigen prin determinarea presiunii parțiale a acestor gaze după difuzia prin piele. Deși măsurătorile gazelor sanguine capilare estimează în mod satisfăcător pH-ul arterial, pO2 și pCO2 în primele 24 de ore de viață, OS este considerată o metodă neinvazivă și extrem de fiabilă.

Teoria funcționării unui pulsoximetru

Pulsoximetrul emite lumină (roșie și infraroșie) prin țesut și detectează semnalele fluctuante cauzate de impulsurile tensiunii arteriale. Sângele bine oxigenat este roșu aprins, în timp ce sângele slab oxigenat este roșu închis. Pulsoximetrul determină saturația oxigenului din această diferență de culoare, măsurând recomandate de ghidurile *Academiei Americane de Pediatrie din 1992.*

Opinia chirurgicală oferă un avertisment timpuriu al - dezvoltării desaturării, cu mult înainte ca pacientul să prezinte cianoză clinică sau modificări ale semnelor vitale, deoarece sunt necesare 5,0 g de hemoglobină desaturată pentru a observa cianoză (saturație <70%).

OP oferă, de asemenea, o excelentă plasă de siguranță pentru detectarea precoce a hipoxemiei.

Există multiple situații care necesită indicații specifice pentru oxigenoterapie (PO) în cadrul gamei de patologii respiratorii, unde obiectivul principal, care stă la baza tuturor proporția de lumină roșie și infraroșie absorbită. În condiții constante (fluxul sanguin venos constant, grosimea pielii, densitatea osoasă, grosimea unghiilor etc.), acest lucru nu provoacă fluctuații și nu afectează citirile de saturație.

Afișajul digital din stânga pentru SpO2 este format din diode emițătoare de lumină (LED-uri) cu trei cifre, care arată procentul de saturație a oxigenului.

Afișajul digital din dreapta (ritmul pulsului) este un afișaj LED cu trei cifre care arată ritmul pulsului/minut.

Indicatorul de perfuzie va clipi o dată per impuls în timp ce se măsoară saturația oxigenului, schimbându-și culoarea pentru a indica variațiile semnalului undei pulsului care ar putea afecta datele SpO2 .

Indicatorul de perfuzie poate clipi într-una din trei culori: verde, galben sau roșu. Aceste culori sunt similare cu cele ale unui semafor, roșul indicând faptul că amplitudinea pulsului este prea mică. În timpul perfuziei cu indicatorul roșu, valorile SpO2 și ale frecvenței pulsului nu sunt actualizate. După zece secunde, valorile afișate sunt înlocuite de liniuțe, indicând faptul că măsurarea SpO2 nu este posibilă .

Lumina galbenă indică faptul că amplitudinea undei pulsului este marginală sau că oximetrul a detectat zgomot. Deși datele SpO2 sunt acceptabile, trebuie luate în considerare măsuri corective pentru a îmbunătăți poziționarea senzorului, a schimba tipul de senzor sau a reduce mișcarea sau plânsul pacientului - (acestea produc adesea citiri inexacte).

Verde indică faptul că semnalul formei de undă este de bună calitate și că datele SpO2 sunt corecte.

Există o mică casetă care indică bateriile expirate sau care vor expira în curând; aceasta din urmă trebuie luată în considerare atunci când valorile SpO2 nu corespund stării clinice a pacientului și se recomandă măsurarea SpO2 a mai multor persoane prezente în acel moment pentru a avea un standard de siguranță și pentru ca măsurătorile să fie corecte la persoanele sănătoase.

4. INDICAȚII PENTRU PROBLEME RESPIRATORII

Saturația pulmonară a oxigenului (POS) a fost recomandată ca o metodă precisă, simplă, neinvazivă și nedureroasă pentru determinarea saturației arteriale a oxigenului (SaO2) . Aceasta permite determinarea precisă a SaO2 normal și detectarea fiabilă a desaturării în diverse afecțiuni patologice (astm bronșic, boli de inimă, detresă respiratorie, monitorizare în timpul transportului neonatal, apnee , epiglotită, pneumonie moderată până la severă, printre multe alte indicații). În plus, îmbunătățește capacitatea de a evalua starea cardiorespiratorie și circulatorie a sugarilor și copiilor, ceea ce duce la o siguranță sporită în practica clinică.

În pneumonie, saturația de oxigen (OS) poate detecta variații semnificative ale SaO2 cu două ore înainte ca pacientul să prezinte semne de detresă respiratorie. Utilizarea sa este

acestora, este menținerea oxigenării optime a pacientului pentru a evita sechelele și, în cazuri extreme, mortalitatea. Prin urmare, Tabelul 66-1 rezumă câteva dintre aceste indicații, care sunt detaliate mai jos.

1. Indicația primară ideală pentru operație operatorie este orice pacient cu infecție respiratorie, complicată sau nu, în ambulatoriu și chiar la pacientul în stare critică aflat sub ventilație mecanică într-o unitate de terapie intensivă.
2. În obstrucția parțială a căilor respiratorii cauzată de epiglotită, laringotraheită sau traheită, care, împreună cu studiul clinic, vor permite luarea diferitelor decizii

privind indicarea aplicării de oxigen, adrenalină racemică, intubație, ventilație asistată, traheostomie etc.
3. Oximetria este utilă în astmul acut pentru a evalua adecvarea schimbului de gaze, atât în aerul ambiental, cât și în timpul terapiei suplimentare cu oxigen; saturația de oxigen este un ajutor de bază pentru clasificarea copiilor astmatici care necesită oxigen suplimentar sau pentru a evalua eficacitatea tratamentului stabilit și răspunsul lor la utilizarea bronhodilatatoarelor, steroizilor, xantinelor etc.
4. În pneumonia moderată până la severă, pentru monitorizarea creșterii sau scăderii cantității de oxigen suplimentar administrat și a diferitelor modalități de aplicare.
5. În caz de stop cardiac, aceștia vor îndruma și se vor asigura că asistența CPR este efectuată corect.
6. Ca monitorizare minimă în procedurile invazive: plasarea de cateter pleural, aspirarea secrețiilor etc.
7. La pacienții cu revărsat pleural aflați în monitorizare, pentru a măsura gradele de restricție a ventilației.
8. În boala pulmonară obstructivă cronică.
9. În pneumoniile recurente, în special la pacienții cu reflux gastroesofagian, aspirație, lipoizi etc.
10. În sepsisul neonatal cu componentă pneumonică.
11. La pacientul cardiac cianotic cu pneumonie adăugată, în camera de gardă pediatrică, apare o primă provocare, care constă în definirea dacă acest fenomen a crescut sau nu, indiferent de care este saturația la momentul sosirii la camera de gardă, care poate fi interpretată doar în raport cu cifrele de referință ale pacientului respectiv.
12. La pacienții care necesită întreruperea ventilației mecanice într-un timp scurt sau în timpul întreruperii acesteia, OP este un sistem ideal de monitorizare.

5. EXPERIENȚĂ CLINICĂ

Acest studiu a fost realizat pe copii care au fost internați într-o clinică ambulatorie privată de pediatrie. Li s-au măsurat semnele vitale, iar pulsoximetria (PO) a fost efectuată utilizând un sistem dual cu două pulsoximetre pediatrice. Unul a fost un pulsoximetru Palco Lab. (Ref POX10-300), model 300, St. Cruz, cu senzor cu clip pediatric și neonatal; celălalt a fost un pulsoximetru NONIN Medical Inc., model 8500, MPLS, MN, SUA. Trei grupe principale au fost clasificate în funcție de rezultatele obținute de Mower. Cei cu valori SpO2 de 95% sau mai mari la PO au fost considerați grupul cu siguranță ridicată; cei cu valori $_{\text{între}}$ 90 % și 95%, grupul cu risc mediu; iar cei cu valori mai mici de 90%, grupul cu risc ridicat sau periculos (Tabelul 66-2).

Tabelul 66-1. Câteva aplicații clinice ale pulsoximetriei la copiii cu infecții respiratorii

1.	La fiecare pacient cu infecție respiratorie, fie ea complicată sau nu, de la îngrijirea ambulatorie până la cel mai critic pacient aflat sub ventilație mecanică într-o unitate de terapie intensivă
2.	Obstrucție parțială a căilor respiratorii cauzată de epiglotită, laringotraheită sau traheită pentru luarea deciziilor
3.	În astmul acut, este un instrument de bază pentru clasificarea copiilor care necesită oxigen suplimentar sau pentru evaluarea eficacității tratamentului stabilit și a răspunsului lor la utilizarea bronhodilatatoarelor, steroizilor, xantinelor etc.
4.	Pneumonie moderată până la severă pentru monitorizarea creșterii sau scăderii cantității de oxigen suplimentar administrat și a diferitelor modalități de aplicare
5.	Stop cardiorespirator, unde vor îndruma și se vor asigura că asistența CPR este efectuată corect în această situație
6.	La orice copil cu pneumonie de orice etiologie, este posibil să se detecteze, utilizând saturația de oxigen (OS), variații semnificative ale $SaO2_{\text{cu 2}}$ ore înainte de apariția semnelor de detresă respiratorie la pacient.
7.	Ca monitorizare minimă în procedurile invazive: plasarea de cateter pleural, aspirarea secrețiilor etc.
8.	Pacienți cu revărsat pleural urmăriți pentru a măsura gradele de restricție a ventilației
9.	Boala pulmonară obstructivă cronică
10.	Pneumonie recurentă, în special la pacienții cu reflux gastroesofagian, pneumonie de aspirație, pneumonie lipidică etc.
11.	Septicemie neonatală cu componentă pneumonică
12.	Pacient cardiac cianotic cu pneumonie suprapusă
13.	OP este un instrument ideal de monitorizare pentru cei care trebuie să fie întrerupți de la ventilația mecanică într-un timp scurt.

Modificat după Reyes GU, López CG, Sánchez CHNP, Cruz PS, García LC. Evaluarea pulsoximetriei la pacienții pediatrici. *Rev Mex Puer Ped,* 2004.

Tabelul 66-2. Clasificarea valorilor pulsoximetriei (PO) la copii

1. $_{SpO2}$ în OP de 95% sau mai mult, grup considerat cu siguranță ridicată
2. 90 până la 95%, grup cu risc mediu
3. Sub 90%, valori considerate periculoase sau cu risc ridicat

Modificat după Reyes GU, López CG, Sánchez CHNP, Cruz PS, García LC. Evaluarea pulsoximetriei la pacienții pediatrici. *RevMexPuerPed,* 2004 și Mower WR, Sachs C, Nicklin LE, Baraff JL. Pulsoximetria ca al cincilea semn vital în pediatrie. *Pediatrics* (ediție spaniolă), 1997;43(5):319-24.

Metodologie

Pentru a evita confuzia în citiri, au fost instalate baterii noi în ambele pulsoximetre înainte de începerea studiului; senzorul a fost plasat pe un deget de la mână sau de la picior. Valorile utilizate pentru studiu au fost cele care corespundeau ritmului cardiac afișat pe dispozitiv în comparație cu ritmul cardiac măsurat cu un stetoscop. Fotodioda a fost plasată pe un deget de

la mână sau de la picior, sau chiar pe mâna unui bebeluș mic.

Dispozitivul nu necesită calibrare sau încălzire; odată plasat, se apasă butonul de pornire și valoarea afișată este afișată automat pe ecran în câteva secunde; această valoare determină SpO2 (saturația parțială de oxigen) și ritmul cardiac.

Copiii fără probleme de oxigenare prezintă, în medie, un coeficient de corelație între saturația arterială de oxigen și saturația de oxigen de 0,98.

Alegerea zonei pentru monitorizarea transcutanată necesită un loc adecvat, care trebuie să aibă o perfuzie capilară bună, să fie situat departe de vasele superficiale mari, să fie lipsit de păr, să nu aibă proeminențe osoase, să fie o suprafață plană, astfel încât senzorul să poată fi sigilat pe suprafața pielii și să fie etanș.

Un total de 2.313 pacienți au fost studiați; dintre aceștia, 1.827 (78,99%) au avut o SpO2 de $_{95}$ % sau mai mare; la 477 (20,6%) aceasta a fost între 90 și 95%; doar 9 (0,43%) au avut o SpO2 mai mică de 90%. Aceștia din urmă pacienți au necesitat tratament spitalicesc pentru diverse patologii legate de probleme cardiopulmonare și circulatorii. Din grupul cu SpO2 $_{\text{între}}$ 90 și 95%, au fost necesare studii suplimentare. Odată ce s-au ameliorat clinic, SpO2-ul lor $_{\text{a crescut}}$ sau, în unele cazuri, a scăzut în timpul urmăririi, necesitând spitalizare pentru diverse patologii, în principal pulmonare.

6. ASPECTELE CLINICE ȘI FIZIOLOGICE

O scădere a saturației parțiale de oxigen arterial sub 40 până la 50 mmHg determină o creștere prelungită a ventilației, deoarece stimulul respirator cauzat de hipoxie depășește inhibiția generată de scăderea nivelului de dioxid de carbon.

Cea mai mare parte a creșterii inițiale a ventilației are loc printr-o creștere a volumului curent și a debitului maxim, fără nicio modificare a frecvenței respiratorii, care crește doar ca răspuns tardiv la hipoxemia severă.

valorilor oxigenului arterial în starea cardiorespiratorie, deoarece doar 48% dintre copiii cu o $_{SaO2}$ sub 90% au creșteri ale frecvenței respiratorii peste percentila 80 pentru vârsta lor și mai puțin de o treime au o frecvență peste percentila 95.

Majoritatea copiilor cu hipoxie moderată au frecvențe respiratorii care sunt imposibil de distins de cele ale altor copii aparent sănătoși.

Faptul că hipoxia poate să nu fie însoțită de o creștere a impulsului respirator ajută la explicarea multor constatări, în special atunci când se observă că, după obținerea valorilor saturației de oxigen (OS) în timpul fazei de screening, există o tendință semnificativ mai mare de modificare a tratamentului la copiii cu valori SaO2 $_{sub}$ 95%, comparativ cu cei cu SaO2 $_{de}$ 95% sau mai mare. Acest lucru se poate datora dificultății cu care se confruntă medicii în detectarea anomaliilor cardiopulmonare și ale schimbului gazos la pacienții fără semne de detresă respiratorie. Dacă nu există semne de compromitere respiratorie, medicii pot subestima aceste anomalii.

Acest studiu a fost conceput pentru a defini principalele - valori considerate normale la un grup de copii și pentru a verifica utilizarea vitezei undei pulsului (VOP) ca un al cincilea semn vital fiabil, neinvaziv, care oferă un grad ridicat de siguranță. Prin urmare, se propune utilizarea sa sistematică, așa cum au făcut autorii în ultimii 12 ani, atât în ambulatoriu, cât și în spitalizare, în toate departamentele. Acest lucru a permis detectarea precoce a pacienților cu risc. În plus, nu trebuie trecut cu vederea rolul bine definit și stabilit al acestei tehnici în evaluarea anumitor pacienți, în special a celor cu probleme cardiopulmonare, sepsis sau dezechilibre electrolitice. În astfel de situații, tabloul clinic este triangulat cu teste de laborator și imagistice, precum și cu valorile furnizate de VOP. De asemenea, este important de menționat că raportul cost-beneficiu oferă un grad foarte ridicat de siguranță în practica zilnică.

În acest scop, tehnologia face ca oxigenoterapia (PO) să fie ușor accesibilă medicilor pentru o utilizare ușoară, fără a oferi - ghiduri de tratament sau a defini valori de saturație normale sau anormale într-un mod complet arbitrar, ci mai degrabă ca un parametru suplimentar care permite monitorizarea cazului în orele următoare sau, în caz contrar, lăsarea acestuia sub observație într-un serviciu de urgență pediatrică.

$_{SaO2}$ prin oxigenoterapie (TO) este efectuată sistematic în diverse departamente de urgență la pacienții în stare critică, inclusiv la majoritatea copiilor care au ocolit faza de screening și, prin urmare, au fost excluși din studiu. În ciuda ușurinței accesului la TO, o scădere a $_{SaO2}$ este încă observabilă la mulți pacienți ; altfel, ar fi imposibil să se identifice în mod fiabil copiii care ar putea beneficia de întreruperea acesteia, chiar și cu o experiență clinică extinsă.

Saturația de oxigen (OS) oferă informații utile pentru luarea deciziilor , în special la copiii aduși la departamentul de urgență sau când este necesară spitalizarea. De exemplu, valorile OS sub 92% vor alerta clinicianul; valorile sub 90% vor fi definitive pentru spitalizare și inițierea monitorizării esențiale în departamentul de urgență. Cu toate acestea, în practica ambulatorie generală, este o metodă ușor de aplicat, care face practica zilnică mai sigură, deoarece permite identificarea grupurilor cu risc care vor necesita studii de laborator și imagistice suplimentare și va ghida gestionarea acestor cazuri; de exemplu, un copil cu dezechilibru electrolitic din cauza deshidratării și insuficienței microcirculatorii, ceea ce va duce în cele din urmă la gestionarea spitalizării cu fluide (expansoare de volum, coloizi, cristaloizi, vasopresoare).

Oxigenoterapia (TO) va ajuta, de asemenea, la determinarea necesității suportului cu oxigen la pacienții cu insuficiență cardiopulmonară; aceasta va ghida creșterea sau scăderea nivelului de oxigen și va indica momentul în care sunt necesare intubația și suportul ventilator. În mod similar, la copiii cu laringotraheită avansată sau epiglotită, monitorizarea continuă a TO va confirma dacă epinefrina racemică plus bidesonida inhalatorie își ating efectul scontat sau dacă copilul va necesita intubație endotraheală pentru ventilație asistată. Același lucru este valabil și pentru copiii cu pneumonie și detresă respiratorie moderată până la severă, la care, chiar și cu suport cu oxigen în diferitele sale modalități, desaturarea SpO2 va fi o indicație $_{\text{fără echivoc}}$ pentru suport ventilator.

Copiii studiați sub anestezie și în condiții de flux sanguin scăzut într-o unitate de terapie intensivă au prezentat un coeficient de corelație de 0,95. Pulsoximetria (PO) este utilizată în mod curent în laboratorul de cateterism cardiac și este frecvent primul indicator al desaturării nesuspectate a hemoglobinei. De asemenea, a fost documentată capacitatea sa de a detecta desaturări arteriale profunde la pacienții cu boli cardiace și pulmonare severe.

7. DEZAVANTAJELE OP

Una dintre cele mai frustrante probleme tehnice ale

pulsoximetriei (PO) este artefactul de mișcare (atunci când copilul plânge sau mișcă membrul măsurat). Versiunile anterioare erau extrem de sensibile la orice mișcare a membrului pe care erau plasate, dar modelele mai noi, mai moderne, s-au îmbunătățit în această privință. Se recomandă prudență la interpretarea citirilor PO atunci când nivelurile de dishemoglobine, cum ar fi carboxihemoglobina sau hemoglobina fetală, sunt ridicate, deoarece acest lucru afectează negativ acuratețea PO.

Pulsoximetria este precisă, cu saturații de 60 până la 100%. Erorile cresc dacă saturațiile sunt scăzute.

Hemoglobina fetală nu „reprezintă" incorect saturația, dar deplasează curba de disociere spre stânga , astfel încât PaO2 este mai mică la o anumită SpO2 . Carboxihemoglobina absoarbe mai multă lumină la 660 nm și mai puțină lumină la aproximativ 940 nm, provocând astfel măsurători fals ridicate. Methemoglobina absoarbe lungimi de undă în roșu și infraroșu, astfel încât deplasează cifra raportului spre unitate, ceea ce este echivalent cu o saturație de 85% pe curba de calibrare.

Un alt dezavantaj al saturației de oxigen (SO) este că este necesar un flux sanguin suficient pentru rezultate precise; precizia acesteia scade atunci când saturația de oxigen scade sub 75%, deși hipoxia severă poate fi totuși confirmată. Analiza gazelor sanguine arteriale este mai precisă, deoarece oferă date suplimentare despre ventilație și starea acido-bazică; dacă perfuzia este suficientă, analiza gazelor sanguine capilare arteriale poate fi suficientă. Cu toate acestea, este o procedură invazivă care durează câteva minute pentru a fi efectuată în laborator, este costisitoare, iar probele de sânge arterial sunt adesea dificil de obținut. Prin urmare, nu este o metodă practică și ar trebui rezervată unităților de terapie intermediară și intensivă.

Hipertermia locală a unui membru scade SpO2 , iar hipotermia crește această variabilă ca o consecință a șunturilor și șunturilor arteriovenoase termodependente .

Gradul de oxigenare la nivelul extremităților poate diferi la sugarii cu anumite leziuni (de exemplu, coarctația aortei). Trebuie notat locul de prelevare; dacă este posibil, saturația trebuie măsurată proximal și distal față de canalul arterial (de exemplu, în brațul și piciorul drept).

Unul dintre posibilele dezavantaje ale OP în neonatologie este posibilitatea de a provoca arsuri la locul implantării, motiv pentru care locul de aplicare trebuie rotit frecvent; atunci când este îndepărtat, apare de obicei un eritem considerabil, dar, în general, se rezolvă fără complicații.

Printre numeroșii factori care constituie limitări tehnice pentru efectuarea precisă a pulsoximetriei se numără împrăștierea luminii, coloranții, oja, pulsațiile venoase și plasarea necorespunzătoare a sondei, dar cel mai derutant pentru intensivistul neonatal și pediatru este raportul semnal-zgomot scăzut cauzat de artefactele cinetice. Mișcările rapide ale unui sugar care se zbate provoacă modificări minime ale volumului sângelui venos, pe care instrumentul le poate interpreta ca semnale de puls reale, rezultând o citire artificial scăzută. Alte încercări tehnice de a reduce artefactele cinetice includ sincronizarea ECG, filtrele pentru valori înalte și joase, timpi de mediere a semnalului mai lungi, viteza cu care funcționează dispozitivele de discriminare a schimbărilor și graficele puls/amplitudine.

Au fost introduse două modificări tehnice (inginerie) . Un instrument (Nelcor OXISMART, Mallinckrodt Nellcor Puritan Bennett, Pileasanton, CA) compară forma de undă a pulsului cu un șablon predefinit și suprimă orice alarmă sonoră timp de până la un minut, până când semnalul seamănă cu cel al șablonului. Această acțiune reduce nu numai alarmele false datorate artefactelor cinetice (specificitate), ci și sensibilitatea. Celălalt dispozitiv (Masimo SET, Masimo Corporation, Irvine, CA) presupune că poate detecta două pulsuri cu saturații diferite ale hemoglobinei. Se presupune că saturația mai mică este cauzată de un artefact venos și va fi indicată doar saturația mai mare. Această tehnică reduce, de asemenea, artefactele cinetice, dar cu o pierdere mică de sensibilitate.

8. RISCURI ALE UTILIZĂRII OP?

Această metodă de monitorizare nu prezintă riscuri cunoscute. Lămpile cu infraroșu și iluminatul de mare intensitate pot interfera cu fotodetectorul, caz în care fotodioda trebuie protejată de lumină. Hipoxemia poate rezulta și din hipoventilația globală sau uniformă și, în acest caz, nu există nicio discrepanță între pO2 ideală și cea arterială, deoarece pO2 scade proporțional cu creșterea pCO2 arterial .

Deși indiciile inițiale au sugerat că monitorizarea transcutanată a gazelor sanguine (și ulterior terapia percutanată cu oxigen) ar putea reduce semnificativ numărul de determinări ale gazelor sanguine necesare la pacienții din unitățile de terapie intensivă pediatrică și neonatală, acest lucru nu a fost întotdeauna cazul. Aceste dispozitive nu ar trebui considerate, în general, înlocuitori pentru determinările invazive ale gazelor sanguine, ci mai degrabă ca adjuvante ale acestora. De asemenea, pot fi de mare valoare la pacienții cronici pentru care prelevarea repetată de probe percutanate de sânge pentru determinarea gazelor este inacceptabilă; de exemplu, pacienții cu boală pulmonară obstructivă cronică sau afecțiuni cardiace complexe, inclusiv cei cu cianoză.

9. CONCLUZIE

Ușurința efectuării determinărilor OP, pe lângă costul minim, sugerează că această tehnică ar trebui utilizată ca un al cincilea semn vital pentru evaluarea copiilor afectați de procese acute sau cu risc de a suferi de boli respiratorii .

Valorile saturației parțiale de oxigen de 95% sau mai mari sunt foarte sigure; valorile între 90 și 94% vă vor alerta în aceste cazuri.

O saturație parțială de oxigen mai mică de 90% este un parametru prin care clinicianul poate lua decizii și poate considera cazul ca fiind grav.

Având în vedere siguranța metodei și faptul că nu au fost raportate reacții adverse sau efecte secundare, utilizarea acesteia este extrem de fiabilă.

Valorile obținute de către OP permit o practică medicală clinică cu siguranță diagnostică ridicată și trimiterea către serviciile de urgență a grupurilor cu risc pentru monitorizare sau evaluare în următoarele ore, în special la copiii cu infecții ale tractului respirator inferior.

LITERATURĂ

Aka W, Jedrychowski JR. Practici de monitorizare fiziologică intraoperatorie și postoperatorie de către medicii stomatologi pediatri. *J Clin Pediatr Dent,* 1995;19:91-8.

Barker SJ, Shah NK. Efectele mișcării asupra performanței pulsoximetrelor la voluntari (revizuită). *Anesthesiology,* 1997;86:101-108.

Behrman S, Simones EA, Lanata C. Frecvența respiratorie și pneumonia la - pacienți. *Arch Dis Child,* 1991;66:81-4.

Berkenbosch A, DeGoede J. Efectele hipoxiei cerebrale asupra ventilației. *Eur Respir J,* 1988;1:184-90.

Berman S, Shanks MB, Feiten D, Horgan JG, Rumack C. Infecții respiratorii acute în primele trei luni de viață: predictori clinici, radiologici și fiziologici ai etiologiei. *Pediatr Emerg Care,* 1990;6:179-82.

Bohnhorst B, Peter CS, Poets CF. Fiabilitatea pulsoximetrelor în detectarea hipoxemiei și bradicardiei. Comparație între un oximetru convențional și două oximetre de nouă generație (vezi comentariile). *Crit Care Med* , 2000;28:1565-8.

Boxer RA, Gottesfield I, Singh S *și alții* . Pulsoximetrie neinvazivă la copiii cu cardiopatie congenitală cianotică. *Crit Care Med* , 1987;15:1062-4.

Brooks T, Paulous D, cu W. Lămpile de încălzire cu infraroșu interferează cu pulsoximetrul . *Anesthesiology,* 1984;61:630.

Carsi BEE, Benavides RMT. Semnele vitale și saturația de oxigen în timpul transportului neonatal intraspitalicesc într-o unitate de terapie intensivă neonatală. *BolMédHospInf Méx,* 2001;58:855-60.

Cherian T, John TJ, Simones EA, Steinhoff MC, John M. Evaluarea semnelor clinice simple pentru diagnosticul infecției acute a tractului respirator inferior. *Lancet* , 1998;8:125-8.

Colditz BP, Begg ML, East EC. Măsurători fiziologice la făt și nou-născut. *Clín Perinat,* Vol. 4. Mexic: McGraw-Hill Interamericana, 1999:883-90.

Dimaio MA, Flymm TA. Probleme cardiace cianotice în departamentul de urgență pediatrică. Medicină de Urgență Pediatrică. *Clin Ped North Am* , 1992, Vol. 5:1079-82.

Easton PA, Slykerman LJ, Anthonisen NR. Răspunsul ventilator pentru menținerea hipoxiei la adulții normali. *J Appl Physiol,* 1986;61:906-11.

Ehrenkranz AR. Fătul și nou-născutul, terapie intensivă neonatală. Oski F. De Angelis/Feigin/Warshaw (ed.). *Pediatrie, principii și practică.* Volumul 1. Editorial Médica Panamericana, 1993:306.

Falconer RJ, Robinson BJ. Compararea preciziei pulsoximetrelor la presiuni arteriale scăzute la voluntari. *Br J Anesth,* 1990;65:552-7.

Germani SA. Managementul durerii în departamentul de urgență. Medicină de Urgență. *Clin Ped North Am,* 1999 Vol. 6:1227.

Hammhar B, Hoverer JP, Sunnier C. Acuratețea și precizia pulsoximetrelor . *Eur Respir J,* 1991;4:115-9.

Hornbein TH, Roos A, Griffo ZJ. Efect tranzitoriu al hipoxiei ușoare bruște asupra respirației. *J Appl Physiol,* 1961;16:11-4.

Jay GD, Hughes L, Rienzi FP. Pulsoximetria este precisă în anemia acută cauzată de hemoragie. *Ann Emerg Med,* 1994;21:32-5.

Jennifer PCH. Terapie intensivă pediatrică, resuscitare. În: Behrman KA. Manual de pediatrie. Ediția a 15-a . McGraw-Hill Interamericana, 2002:302-22.

Leventhal JM. Predictori clinici ai pneumoniei ca ghid pentru solicitarea radiografiilor toracice. *Clin Pediatr,* 1982;21:730-4.

Mihm F, Halpern B. Detectarea neinvazivă a desaturărilor arteriale profunde - utilizând un dispozitiv de pulsoximetrie. *Anesthesiology,* 1998;62:85.

Morley CJ, Thornton AJ, Fowler MA, Cole TJ, Hewson PH. Frecvența respiratorie și severitatea bolii la sugarii sub 6 luni. *Arch Dis Child,* 1990;65:834-7.

Mower WR, Sachs C, Nicklin LE, Baraff JL. Oximetria pulsului ca semn vital în pediatrie. *Pediatrie* (ed Esp), 1997;43(5):319-24.

Neff TA. Oximetria de rutină: un al cincilea semn vital? *Chest,* 1988;94:227.

Manual de utilizare Nellcor Inc.: Oximetre portabile Nellcor, modelele N-20 și N-20P. Hayward CA: Nellcor Inc., 1992:1-9.

Parrot AC. *Terapie intensivă în pediatrie.* Ediția 1. Pan American Medical Publishing , 1992:138-140.

Kings GU, Lopez CG, Sanchez CHNP, Cruz PS, Garcia LC. Evaluarea pulsoximetriei la pacienții pediatrici. *RevMexPuerPed,* 2004.

Reyes H, Tomé P, Guiscafré H, Martinez H, Romero G, Gutierrez G. Autopsie verbală la copii cu infecție respiratorie și diaree acută. *Vol. Med Hosp Inf Mex,* 1993;50:7.

Richardson KD, Eichenwald CE. Monitorizarea gazelor sanguine și testele funcției pulmonare. În: Cloherty PJ, Stark RA (eds). *Manual de îngrijire neonatală.* Ediția a 3-a. Mexic: Masson, 2000:401-3.

Schramm WM, Bartunek A, Gilly H. Efectul temperaturii locale a membrelor asupra pulsoximetriei și undei pulsului pletismografic. *Int J Clin Monit Comput* , 1997;14:17-22.

Severinghaus JW, Naifeh KH, Koh SO. Erori la 14 pulsoximetre în timpul hipoxiei profunde. *J Clin Mont,* 1989;5:72-81.

Solórzano F, Guiscafré H, Muñoz O. Ghiduri pentru diagnosticul clinic și tratamentul infecțiilor respiratorii acute. Subiecte în pediatrie : Boli infecțioase. *Asociația Mexicană de Pediatrie.* Mexic: McGraw Hill Interamericana, 1996:243-52.

Stempel AD, Redding JG. Tratamentul astmului acut. În: Stempel AD, Szefler JS (eds). Astm. *Clin Ped North Am,* Vol. 6. Mexic: Interamericana, 1992:1408.

Steon F. Pacientul bolnav sau spitalizat, echipament și tehnici. În: Oski de Angelis/Feigin/Warshaw (ed.). *Pediatrie, principii și practică.* Editorial - Médica Panamericana, 1993; volumul II, 1036.

Stepel AD, Szefler JS. Astm. *Clinic Ped North Am,* 1992;6:1408.

Swedlow D, Stern S. Monitorizarea continuă neinvazivă a saturației de oxigen la copii cu un nou pulsoximetru. *Crit Care Med,* 1983; 11:228.

Torales TA, González SN, Nesbit FC. Infecții ale tractului respirator. În: González SN, Torales TA, Gómez BD (eds). *Boli infecțioase pediatrice clinice* . Ediția a 7-a . Mexic: McGraw-Hill Interamericana, 2004:99-118.

Tremper K. Măsurarea transcutanată a pO2 . Can *Anaesth Soc J,* 1984;31:664.

Van Beek JHGM, Berkenbosch A, DeGoede J, Oliever CN. Efectele hipoxemiei trunchiului cerebral asupra reglării respirației. *Respir Physiol* , 1984;57:171-88.

Vásquez MI, de la Vega SML. Saturația arterială și pulsoximetria. În: Hernández AE, Furuya MY (eds). *Boli respiratorii pediatrice* . Mexic: El Manual Moderno, 2000:190.

Verwesst TM, Primosch RE, Courts FJ. Variabile care influențează desaturarea oxigenului din hemoglobină la copii în timpul stomatologiei restauratoare de rutină. *Pediatr Dents,* 1993;15:25-9.

Weil JV, Zwillich CW. Evaluarea răspunsului ventilator la hipoxie: metode și interpretare. *Chest,* 1976;70:124-8.

Weiskopf RB, Gabel RA. Depresia ventilației în timpul hipoxiei la om. *J Appl Physiol,* 1975;39:911-5.

Whitehead BG, Durr DP, Adair SM *și alții.* Monitorizarea pacienților stomatologici pediatrici sedați. *J Dent Child* , 1988;55:329-33.

Wilson S. O trecere în revistă a elementelor importante din metodologia studiului sedării. *Pediatr Dent,* 1995;17:406-12.

Wilson S. Un studiu al *Academiei Americane de Pediatrie,* 1996;18:287-93.

Wilson S. Asistencia farmacológica a comportamentului în tratamentul dental. En: Griffen LA (ed.). Salud bucal . *Clin Ped Nort Am,* 2000; Vol. 5:1203.

Wilson S. Sedare conștientă și pulsoximetrie. Alarme false? *Pediatr Dent* , 1999;12:228-32.

Wilson S. Electromiografia facială și hidratul de cloral la pacientul stomatologic tânăr. *Pediatr Dent,* 1993;15:343-47.

Wilson S. Monitorizarea pacientului în sedarea conștientă a copiilor pentru - îngrijire dentară. *Curr Opin Dent,* 1991;1:570-6.

Wilson S. Recenzie a monitoarelor și monitorizării în timpul sedării, cu accent pe aplicațiile clinice. *PediatrDent,* 2000;22:111-2.

Winkler DR. Cianoza la nou-născut. În: Berkowitz DC (ed.). *Pediatrie în asistența medicală primară.* McGraw-Hill Interamericana, 1998:304-5.

Yaster M. Durere acută. În: Germane BA (ed.). Managementul durerii în departamentul de urgență. *Clin Ped North Am,* Vol. 3/2000:697-8.

Yelderman M, New W. Evaluarea pulsoximetriei. *Anesthesiology,* 1983;59:349-52.

Yelderman M, New W. Evaluarea pulsoximetriei. *Anesthesiology* , 1983;59:348.

CAPÍTULO 67

Diagnosticul de laborator al infecțiilor respiratorii

QFB Sandra María Suárez Moreno / Lic. QFB Juan Manuel Barajas Magallón

Conținut

- 1. Rinofaringită
  - 1.1 Tipul de eșantion
  - 1.2 Diagnostic de laborator (proces simplificat)
  - 1.3 Microorganisme patogene
  - 1.4 Microorganisme oportuniste
  - 1.5 Microorganismele din flora normală
- 2. Faringoamigdalită
  - 2.1 Tipul de eșantion
  - 2.2 Diagnostic de laborator (proces simplificat)
  - 2.3 Microorganisme patogene
  - 2.4 Microorganisme oportuniste
  - 2.5 Microorganismele din flora normală
- 3. Sinuzită
  - 3.1 Tipul de eșantion
  - 3.2 Diagnostic de laborator (proces simplificat)
  - 3.3 Microorganisme patogene
  - 3.4 Microorganisme oportuniste
  - 3.5 Microorganismele din flora normală
- 4. Otită
  - 4.1 Tipul de eșantion
  - 4.2 Diagnostic de laborator (proces simplificat)
  - 4.3 Microorganisme patogene
  - 4.4 Microorganismele din flora normală
- 5. Laringotraheită, epiglotită și bronșiolită
  - 5.1 Tipul de eșantion
  - 5.2 Diagnostic de laborator (proces simplificat)
  - 5.3 Microorganisme patogene
  - 5.4 Microorganisme oportuniste
  - 5.5 Microorganismele din flora normală
- 6. Pneumonie comunitate și spital
  - 6.1 Tipul de eșantion
  - 6.2 Diagnosticul laborator (proces simplificat)
- 6.3 Microorganisme agenți patogeni
- 6.4 Microorganisme oportuniști
- 6.5 Microorganisme a florei normale
- 7. Tuberculoza
  - 7.1 Tipul de eșantion
  - 7.2 Diagnostic de laborator (proces simplificat)
  - 7.3 Micobacterii patogene
  - 7.4 Micobacterii oportuniste
  - 7.5 Micobacteriile din flora normală
  - 7.6 Atlas de microscopie respiratorie
  - 7.7 Atlas de bacteriologie respiratorie
  - 7.8 Atlas de bacteriologie respiratorie nosocomială
- Bibliografie

1. RINOFARINGITĂ

1.1 Tipul de eșantion

Secreții nazale obținute cu un tampon steril cu alginat de calciu sau Dacron, sau prin spălare nazofaringiană cu soluție salină sterilă. Probele care nu sunt trimise imediat la laborator trebuie conservate pe tampon în mediu de transport (Amies, Cary-Blair, Stuart) și pot fi păstrate până la 24 de ore; în cazul spălării cu soluție salină, aceasta trebuie refrigerată cel mult 4 ore.

1.2 Diagnostic de laborator (proces simplificat)

Vezi tabelul 67-1.

1.3 Microorganisme patogene

Virusuri: rinovirus, picornavirus, parainfluenza, virusul sincițial respirator, gripă.

Bacterii: Sunt considerate în mod regulat oportuniste.
Ciuperci: Sunt considerate în mod regulat oportuniste.

1.4 Microorganisme oportuniste

Bacterii: *Staphylococcus aureus, Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Staphylococcus epidermidis, Neis Serias* spp.
Ciuperci: *Candida* spp.

1.5 Microorganismele din flora normală

Streptococul viridans.

2. FARINGOTIMALITĂ

2.1 Tipul de eșantion

Cea mai bună probă este o secreție mucopurulentă prelevată cu un tampon steril din peretele posterior al faringiei sau din

Tabelul 67-1. Rinofaringită?

	Investigație de rutină	*Investigații suplimentare*	*Se raportează:*
Ziua 1 (colectarea probelor)			
1. Proba este inoculată pe agar-sânge și agar-sânge cu ciocolată		Dacă se suspectează pertussis, se inoculează în mediu cefalexină-cărbune	
2. Se efectuează colorația Gram	2.1 Evaluarea prezenței leucocitelor 2.2 Prezența diplococilor gram(+), cocobacililor gram(-) și anaerobilor și prezența drojdiilor	Colorația Wright în cazul suspiciunii de sinuzită alergică pentru evaluarea eozinofilelor	Numărul de leucocite pe câmp. Prezența bacteriilor și a drojdiilor. Numărul de eozinofile prezente la 100 de celule.
3. Investigați prezența virusurilor respiratorii		Se efectuează o extindere a proiectului pentru cercetarea virusurilor respiratorii folosind anticorpi fluorescenți.	
Ziua 2 (prima verificare a culturii)			
4. Culturile sunt analizate și se efectuează teste de identificare și antibiogramă în funcție de microorganism.	4.1 Se caută streptococi alfa-hemolitici și se efectuează teste de sensibilitate la optochină și solubilitate în bilă. 4.2 Colonii transparente pe agar cu ciocolată cu sânge și se efectuează satelitismul 4.3 Colonii de stafilococ *și* include determinarea coagulazei în plasmă proaspătă și a catalazei		*Streptococcus pneumoniae* dacă optochina este sensibilă și solubilitatea în bilă este pozitivă. Imunofluorescență pozitivă; este raportat virusul corespunzător. Satelitism pozitiv: este raportat *H. influenzae* . -a raportat prezența *S. aureus*
Ziua 3			
5. Revizuirea antibiogramei	Sensibilitate la citire		Antibiograma

Tabelul 67-2. Faringoamigdalită

	Investigație de rutină	*Investigații suplimentare*	*Se raportează:*
Ziua 1 (colectarea probelor)			
1. Semănarea probei pe agar cu sânge și azidă de sodiu		Suspiciunea de difterie: semănați pe agar cistină-telurită În candidoza orală, semănați pe agar Sabouraud	
2. Se efectuează o colorație Gram	1.1 Se evaluează prezența leucocitelor 1.2 Prezența pirochetelor și a bacililor fusiformi este investigată în cazurile de angină Vincent. 1.3 Prezența levurilor se evaluează atunci când se suspectează candidoza orofaringiană.	O colorație Albert se efectuează dacă se suspectează difteria pentru a căuta bacili difteroizi.	Leucocite pe câmp 100x Prezența bacteriilor Vincent Drojdii și pseudohife Din colorația Albert, prezența bacililor difteroizi
Ziua 2 (prima verificare a culturii)			
3. Culturile sunt verificate	3.1 Streptococii cu O-hemoliză sunt căutați și tipificați serologic (A, B, C, D, F, G) 3.2 La pacienții alergici la penicilină, se efectuează o antibiogramă pentru azitromicină, trimetoprim/sulfametoxazol	În agarul cistină-telurit, se caută *C. diphtheriae și* se efectuează un test de toxicitate *in vivo* Pentru dezvoltarea drojdiilor, se efectuează o auxogramă	Grupul identificat (A, B, C, D, F, G) de streptococi O-hemolitici este raportat
Ziua 3 (citirea sensibilității)			
4. Revizuirea antibiogramei	4.1 Citirea sensibilității la azitromicină și trimetoprim/sulfametoxazol	Auxograma este revizuită Testul de toxicitate pentru *C. diphteriae este revizuit*	*Corynebacterium diphtheriae* se raportează dacă testul de toxicitate *in vivo* este pozitiv. Specii *de Candida* conform auxogramei

zona amigdaliană; dacă sunt prezente leziuni, leziunea trebuie fricționată. Probele prelevate care nu sunt trimise imediat la laborator trebuie păstrate într-un mediu de transport (Stuart, Amies, Cary-Blair) la temperatura camerei timp de maximum 24 de ore.

2.2 Diagnostic de laborator (proces simplificat)

Vezi tabelul 67-2.

2.3 Microorganisme patogene

Virusuri: Enterovirus, adenovirus, virus gripal și parainfluenzal , virus sincițial respirator, herpesvirus tip 1.

Bacterii: *Streptococcus pyogenes* sau grupa A și alți streptococi ^-hemolitici (grupele B, C, G, F), *Corynebacterium diphtheriae, Corynebacterium ulcerans,* microorganisme - Vincent *(Borrelia vicentti, Leptospira bucalis* și *Bacteroides melanogenicus*).

Ciupercă: *Candida albicans.*

2.4 Microorganisme oportuniste

philus influenzae necapsulat .

2.5 Microorganismele din flora normală

Streptococcus viridans, Neisserias spp , *Staphylococcus epidermidis, Staphylococcus albus, Bacteroides* spp , spirochete, *Actinomyces,* alte anaerobe și drojdii.

3. SINUZITĂ

3.1 Tipul de eșantion

Cea mai bună probă se obține prin puncție sinusală paranazală ; extracția cu seringă garantează detectarea agentului infecțios.

Alternativ, se poate efectua aspirația paranazală, iar exudatul nazal poate fi colectat cu un tampon cu alginat.

I Cuadro 67-3. Sinusitis

	Investigación de rutina	*Investigaciones adicionales*	*Se reporta:*
Día 1 (toma de muestra)			
1. Se siembra la muestra	1.1 En agar sangre y anaerobiosis 1.2 En agar sangre-chocolate para microorganismos facultativos	Si se sospecha difteria, se siembra en agar-cistina-telurito de potasio	
2. Se realiza tinción de Gram	2.1 Valorar la presencia de leucocitos 2.2 Diplococos grampositivos, cocobacilos gramnegativos y anaerobios 2.3 Levaduras y seudomicelio	Tinción de Wright para valoración de eosinófilos en sinusitis alérgica	Cantidad de leucocitos por campo 100X Tipo de bacterias, principalmente anaerobias Levaduras y seudomicelios eosinófilos
3. Investigación de virus respiratorios		Se realiza tinción con anticuerpos inmunofluorescentes	Si la tinción para virus es positiva, se reporta el virus identificado
Día 2 (primera revisión del cultivo)			
4. Se revisa el cultivo	Se buscan: 4.1 Colonias 0-hemolíticas grandes, doradas y se detecta catalasa y coagulasa 4.2 Colonias de estreptococos con a-hemólisis, y se realiza la sensibilidad a optoquina y solubilidad a bilis esculina 4.3 Colonias transparentes en agar-chocolate y se determina requerimiento de factores X y Y	Se busca en el agar cefalexina-car- bón la presencia de colonias en gotas de rocío; en caso de estar presentes se realiza serología en busca de *Bordetella pertussis*	

de calciu din peretele interior al nazofaringelui. Probele prelevate care nu sunt cultivate imediat trebuie păstrate într-un mediu de transport (Amies, Stuart sau Cary-Blair) timp de maximum 24 de ore.

3.2 Diagnostic de laborator (proces simplificat)

Vezi tabelul 67-3.

3.3 Microorganisme patogene

Virusuri: virusuri respiratorii și enterovirusuri.

Bacterii: *Streptococcus pneumoniae, Streptococcus pyogenes, Corynebacterium diphteriae, Haemophilus influenzae, Neisseria meningitidis, Bordetella pertussis, Bordetella parapertussis, Staphylococcus aureus* și *Klebsiella* spp.

3.4 Microorganisme oportuniste

Staphylococcus epidermidis și alte enterobacterii.

3.5 Microorganismele din flora normală

Streptococcus viridans, Neisseria spp, *Haemophilus* spp, *Staphylococcus* spp, *Micrococcus* spp și bacili difteroizi.

4. OTISM

4.1 Tipul de eșantion

Proba pentru otita purulentă se obține prin timpanocenteză, care ajută la conservarea unei probe adecvate pentru analiza microbiologică. Dacă proba nu poate fi trimisă imediat la laborator, aceasta trebuie păstrată în seringă la temperatura camerei. Dacă membrana timpanică este ruptă și se eliberează material purulent, urechea externă trebuie mai întâi curățată cu bețișoare de bumbac curate. Secreția trebuie apoi colectată prin aspirație folosind o seringă cu bulb pentru a obține o probă minim contaminată. Se poate utiliza și un bețișor cu Dacron sau alginat de calciu. Probele colectate trebuie păstrate într-un mediu de transport (Amies, Stuart, Cary-Blair) și trimise la laborator în termen de 24 de ore (nerefrigerate).

Tabelul 67-4. Otită?

	Investigație de rutină	*Investigații suplimentare*	*Se raportează:*
Ziua 1 (colectarea probelor)			
1. Se seamănă pe agar sânge, agar ciocolată, agar Mac-Conkey sau EMB	prezența bacteriilor piogene, enterobacteriilor și anaerobelor .	Dacă se suspectează otită fungică, se efectuează colorare PAS și placare pe agar Sabouraud.	Prezența miceliilor și identificarea lor finală se efectuează la obținerea culturii.
2. Se efectuează colorația Gram	Evaluat: 2.1 Leucocite 2.2 Bacterii, în special coci gram-pozitivi, cocobacili gram-negativi, anaerobi și drojdii sau miceliu		Numărul de leucocite pe câmp. Prezența bacteriilor, tipul și cantitatea pe câmp. Prezența drojdiilor sau miceliilor
Ziua 2 (prima verificare a culturii)			
3. Culturile sunt analizate și se efectuează teste de identificare și antibiograme în funcție de microorganism.	Căutat: 3.1 Streptococi alfa-hemolitici; se efectuează teste de sensibilitate la optochină și solubilitate bilă-esculină 3.2 Colonii transparente pe agar cu ciocolată și se testează necesarul de factori X și Y 3.3 Colonii mucoide pe agar MacConkey sau EMB; se testează identificarea biochimică	În cazul agarului Sabouraud, acesta trebuie verificat zilnic timp de 24 de zile pentru a exclude prezența - ciupercilor filamentoase, cum ar fi *Aspergillus* spp; dacă este prezentă o drojdie, identificarea trebuie efectuată cu ajutorul unei auxograme.	
Ziua 3 (determinarea sensibilității)			
4. Identificarea și interpretarea finală a antibiogramei	Recenzie: 4.1 Teste de identificare biochimică 4.2 Interpretarea antibiogramei		Se raportează: *Staphylococcus aureus;* catalaza și coagulaza sunt pozitive *Streptococcus pneumoniae,* dacă este sensibil la optochină și solubil în bilă-esculină *Haemophilus influenzae* necesită factorii X și Y Antibiograma este raportată Specii *de Candida* conform auxogramei

4.2 Diagnostic de laborator (proces simplificat)

Vezi tabelul 67-4.

4.3 Microorganisme patogene

Bacterii: *Staphylococcus aureus, Streptococcus pyogenes* și alți streptococi P-hemolitici, *Streptococcus pneumoniae , Pseudomonas aeruginosa, Haemophilus influenzae, Klebsiella* spp, *Proteus* spp, *Escherichia coli* și alți coliformi, precum și *Bacteroides* spp.

Ciuperci: *Aspergillus* spp, în principal *Aspergillus niger, Candida albicans* și alte specii, și ocazional ciuperci dermatofite și ficomicete.

4.4 Microorganismele din flora normală

Streptococcus viridans, Bacillus spp, *Staphylococcus epidermidis, Corynebacterium, Escherichia coli* și alte bacterii coliforme.

5. Laringotraheită, epiglotită ȘI BRONCHIOLITĂ

5.1 Tipul de eșantion

Când se suspectează oricare dintre aceste diagnostice, este important să se solicite testarea pentru virusul respirator, care este de obicei prezent și poate fi identificat prin imunofluorescență în primele trei zile de la debut.

simptomatologie, prin urmare o probă bună este cea obținută în perioada inițială; de asemenea, este important ca proba să fie prelevată într-o soluție Hanks, care este un mediu de transport special pentru virusuri, iar dacă nu este trimisă imediat la laborator, trebuie păstrată la frigider pentru o perioadă de maximum 4 ore.

În plus, trebuie prelevat un tampon din secreție pentru investigarea bacteriilor, deoarece acestea pot fi co-infectante; acest tampon poate fi păstrat într-un mediu de transport (Amies, Stuart sau Cary-Blair) pentru o perioadă de maximum 24 de ore.

5.2 Diagnostic de laborator (proces simplificat)

Vezi tabelul 67-5.

5.3 Microorganisme patogene

Virusuri: Adenovirus, virus sincițial respirator, gripă și parainfluență.

5.4 Microorganisme oportuniste

Bacterii: *Haemophilus influenzae, Streptococcus pneumoniae, Staphylococcus aureus,* enterobacterii, *Pseudomo nas* spp, *Candida* spp.

5.5 Microorganismele din flora normală

Streptococcus viridans, Bacillus spp, *Staphylococcus epidermidis, Corynebacterium, Escherichia coli* și alte coniforme.

6. Pneumonia dobândită în comunitate ȘI SPITAL

6.1 Tipul de eșantion

Proba trebuie prelevată pentru a identifica cât mai multe microorganisme posibil care cauzează această afecțiune ; cea mai potrivită probă este cea prelevată direct din zonele afectate prin bronhoscopie. Această procedură, numită lavaj bronhoalveolar, se efectuează folosind o capcană Mueller-Borneissine și o soluție salină izotonică, care este injectată prin bronhoscop și apoi extrasă. Această procedură permite colectarea celulelor epiteliale, a bacteriilor și a altor componente care pot contribui la problemă.

În plus, este recomandabil să se recolteze o hemocultură înainte de vârful febrei , ceea ce permite un diagnostic mai precis.

Proba de lavaj bronhoalveolar poate fi păstrată la temperatura camerei timp de maximum 2 ore; dacă este necesară investigarea pentru virusuri respiratorii, o porțiune din lavajul bronhoalveolar trebuie plasată într-un balon refrigerat la 4 ° C timp de maximum 4 ore.

6.2 Diagnostic de laborator (proces simplificat)

Vezi tabelul 67-6.

6.3 Microorganisme patogene

Virusuri: Adenovirus, virus sincițial respirator, gripă și parainfluență.

6.4 Microorganisme oportuniste

Bacterii: *Haemophilus influenzae, Streptococcus pneumoniae, Staphylococcus aureus,* enterobacterii, *Pseudomonas* spp, *Candida* spp, *Chlamydia pneumoniae, Mycoplasma pneumoniae.*

6.5 Microorganismele din flora normală

Streptococcus viridans, Bacillus spp., *Staphylococcus epidermidis, Corynebacterium, Escherichia coli* și alte coniforme.

7. TUBERCULOZĂ

7.1 Tipul de eșantion

În cazul tuberculozei, cea mai bună probă se recoltează prin lavaj bronhoalveolar, care permite obținerea celui mai mare număr de bacili direct de la locul leziunii. La pacienții pediatrici, trebuie efectuat lavaj gastric. În ambulatoriu, flegma obținută prin expectorație este potrivită pentru studiu, având grijă să nu se recolteze în recipient doar saliva; dacă se întâmplă acest lucru, proba nu este reprezentativă pentru secrețiile pulmonare și trebuie solicitată o nouă probă.

Atât proba obținută prin lavaj bronhoalveolar, cât și cea obținută prin expectorație pot fi păstrate la temperatura camerei dacă se dorește investigarea prezenței bacteriilor piogene; dacă se caută doar micobacterii, proba poate fi refrigerată pentru o perioadă de maximum 24 de ore.

7.2 Diagnostic de laborator (proces simplificat)

Vezi tabelul 67-7.

7.3 Micobacterii patogene

M. tuberculosis, M. ulcerans, M. leprae (această micobacterie nu poate fi cultivată în laborator).

7.4 Micobacterii oportuniste

complex *, M. chelonei, M. fortuitum, M. xenopi, M. malmoense, M. kansasii, M. simiae, M. marinum, M. szulgai, M. scrofulaceum.*

7.5 Micobacteriile din flora normală

Micobacteriile rămase care nu sunt considerate patogene sau oportuniste sunt considerate saprofite ale oamenilor.

7.6 Atlas de microscopie respiratorie

Figurile 67-1 până la 67-23; vezi insertul color.

7.7 Atlas de bacteriologie respiratorie

Figurile 67-24 până la 67-47; vezi insertul color.

7.8 Atlas de bacteriologie respiratorie nosocomială

Figurile 67-48 până la 67-55; vezi insertul color.

Tabelul 67-5. Laringotraheită, epiglotită și bronșiolită

	Investigație de rutină	*Investigații suplimentare*	*Se raportează:*
Ziua 1 (colectarea probelor)			
1. Proba este inoculată pe agar-sânge și agar-sânge cu ciocolată	1.1 Investigația este pentru bacterii piogene, enterobacterii și drojdii	Dacă se suspectează difterie, se inoculează pe agar cu cistină și telurit de potasiu.	
2. Se efectuează colorația Gram	2.1 Se evaluează leucocitele și bacteriile : diplococi gram-negativi, cocobacili gram-negativi, anaerobi și drojdii	Colorația Wright se efectuează în astmul bronșic pentru cuantificarea eozinofilelor	Prezența și cantitatea leucocitelor. Cantitatea eozinofilelor. Prezența bacteriilor și a drojdiilor
3. Detectarea virusului este efectuată de IFA	Se investighează prezența celulelor epiteliale infectate cu virusuri respiratorii : gripă, parainfluență, virus sincițial respirator, adenovirus		Virusul respirator detectat prin imunofluorescență
Ziua 2 (prima verificare a culturii)			
4. Culturile sunt revizuite și se efectuează identificarea și antibiograma în funcție de microorganism.	Căutat: 4.1 Bacterii O-hemolitice suspectate a fi *S. aureus;* se efectuează detectarea catalazei și coagulazei 4.2 Streptococi alfa-hemolitici; se efectuează teste de sensibilitate la optochină și solubilitate bilă-esculină 4.3 Colonii transparente pe agar cu ciocolată și se determină necesarul de factori X și Y		
Ziua 3 (determinarea sensibilității)			
5. Identificarea finală a bacteriilor și a sensibilității antimicrobiene	Citirea: 5.1 Teste de identificare bacteriană 5.2 Interpretarea antibiogramei		*Staphylococcus aureus* dacă catalaza și coagulaza sunt pozitive. *Streptococcus pneumoniae* dacă este sensibil la optochină și solubil în bilă-esculină. *Haemophilus influenzae* necesită factorii X și Y *Bordetella pertussis* dacă serologia este pozitivă Antibiogramă Specii *de Candida* conform auxogramei

Tabelul 67-6. Pneumonie comunitară și nosocomială

	Investigație de rutină	*Investigații suplimentare*	*Se raportează:*
Ziua 1 (colectarea probelor)			
1. Proba LVA este inoculată în mod obișnuit pe agar cu sânge, agar cu sânge ciocolată și agar MacConkey sau EMB. Opțional , poate fi inoculată pe medii PPLO și BCYE. 2. Se recoltează hemocultură folosind o tehnică aseptică înainte de vârful febrei	În pneumonia dobândită în comunitate, se caută următoarele: Bacterii: *Haemophilus influenzae, Streptococcus pneumoniae, Staphylococcus aureus, Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa* și *Candida albicans.* Virusuri: respiratorii, gripale A și B, parainfluență, virus sincițial respirator , adenovirus.	În pneumoniile atipice: *Legionella neumophila, Chlamydia pneumoniae* și *Mycoplasma pneumoniae* La pacienții spitalizați, se testează pentru: *Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Enterobacter* spp, *Candida albicans* și *Candida kruseii* Se seamănă pe agar MacConkey	
3. Se efectuează colorația Gram	Se evaluează: leucocitele; bacteriile: - coci gram-pozitivi și cocobacili gram-negativi, anaerobii și drojdiile.		Leucocite, bacterii și drojdii
4. Imunofluorescență	Se studiază virusurile respiratorii: gripa A și B, parainfluenza, virusul sincițial respirator, adenovirusul		Virusul detectat
Ziua 2			
4. Culturile sunt revizuite, identificarea și antibiograma sunt efectuate în funcție de microorganism.	Căutat: 4.1 Se efectuează teste *pentru Staphylococcus spp, catalază și coagulază.* 4.2 Streptococ alfa-hemolitic; se testează sensibilitatea la optochină și solubilitatea bilei în esculină 4.3 Colonii transparente pe agar cu ciocolată; se determină cerințele factorilor X și Y 4.4 se efectuează identificarea oxidazică și biochimică .	Căutat: Pe mediu PPLO, colonii în formă de ou În celulele Mackoy sau Hela, liza celulară În mediul BYCE, coloniile de *Legionella - pneumophila* La pacienții spitalizați, trebuie investigată prezența enterobacteriilor, *Pseudomonas și* levurilor și trebuie efectuată identificarea și determinarea ESBL (proteine bioactive cu spectru extins).	*Mycoplasma pneumoniae* dacă identificarea serologică sau IFA este pozitivă *Chlamydia pneumoniae* este pozitivă în testul IFA sau serologic
5. Hemocultura este revizuită	5.1 Dacă are loc dezvoltarea coloniilor, se efectuează colorație Gram și subcultură.		
Ziua 3 (determinarea sensibilității)			
6. Identificarea finală a bacteriilor și testul antibiogramei	Citirea: Teste de identificare bacteriană Interpretarea antibiogramei		*Staphylococcus aureus* dacă catalaza și coagulaza sunt pozitive *Streptococcus pneumoniae* dacă este sensibil la optochina solubilă în bile-esculină *Haemophilus influenzae* necesită factorii X și Y *Bordetella pertussis* dacă serologia este pozitivă Antibiograma este raportată Specii *de Candida* conform auxogramei

Tabelul *67-1*. Tuberculoză

	Investigație de rutină	*Investigații suplimentare*	*Se raportează:*
Ziua 1 (colectarea probelor)			
1. Colorație Ziel-Neelsen	1.1 Se detectează bacili acido-rezistenți (AFB) 1.2 Se evaluează prezența leucocitelor	Colorația PAS se efectuează pentru a detecta ciuperci sau drojdii, iar proba trebuie inoculată pe agar Sabouraud.	Prezența BAAR în cantitate la 100 de câmpuri
2. Cultivarea se efectuează		2.1 Bacilii sunt concentrați folosind metoda Petroff. 2.2 Se inoculează în duplicat pe mediu de cultură Lowenstein-Jensen și se incubează într-un tub la 36°C și în altul la 32°C. 2.3 Dacă sunt disponibile mediul Medlelbrock 11 și o metodă automată, timpul de diagnostic este scurtat.	În Lowenstein-Jensen, dezvoltarea coloniilor micobacteriene caracteristice În mediul Medlelbrock 11, dacă se utilizează o metodă automată, apariția fluorescenței
Revizuirea culturilor (zilnic)			
3. Cultura este verificată la 32° și 36°C	Sunt analizate caracteristicile de timp, temperatură și dezvoltare		În funcție de modul în care sunt identificate micobacteriile

Micobacterii cu creștere rapidă: *M. chelonei, M. fortuitum.* Aurilsulfatază (+). Reducerea nitraților (+).
Micobacterii care cresc la 36 ˚C:
a. M. kansasii, M. marinum, M. ape. Prezintă pigment: arilsulfatază (+), creștere tio-acetazonă (+), Tween 80 (+), reduce nitratul.
b. M. tuberculosis. Non-cromogenic, fără creștere în acid *p- nitrobenzoic.*
c. Complexul *M. xenopi sau M. avium-intracellulare* . Non-cromogenic, cu creștere în acid *p-* nitrobenzoic, hidroliza Tween 80 (+) și poate crește la 44 ˚C.
d. M. scrofulaceum, M. szulgai. Scotocromogen. Crește în acid *p-* nitrobenzoic. Hidroliză Tween 80 (+). Reducere nitrați (+). Arilsulfatază (+). În micobacterii care cresc la 32 ˚C.
M. marinum se dezvoltă în subcultură la 36 ˚C. Fotocromogen (+) și se dezvoltă în acid *p- nitrobenzoic.*

LITERATURĂ

Societatea Americană de Torace. Standarde de diagnostic și clasificare a - tuberculozei la adulți și copii. *Am J Respir Crit Care Med,* 2000;161:1376-1395.

Bannatyne RN, Clausen C, McCarthy LR, Duncan IBR. Diagnosticul de laborator al infecțiilor tractului respirator superior. Cumitech nr. 10. Washington, DC: Societatea Americană de Microbiologie, 1979.

Cheesbrough M. Manual de laborator medical pentru țările tropicale. Vol. II, Microbiologie, EBLS. Cambridge: Great Britain University Press, 1985.

Institutul pentru Standarde Clinice și de Laborator. Standarde de performanță pentru testele de sensibilitate la dischete antimicrobiene; standard aprobat. Ediția a 9-a. Document M2-A9 [ISBN 1-56238-586-0]. Institutul pentru Standarde Clinice și de Laborator, 940 West Valley Road, Suit 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898. EUA: 2006.

Cunningham MW. Patogeneza infecțiilor cu streptococi de grup A. Societatea Americană de Microbiologie. *Clin Microbiol Rev* , 2000;7:470-511.

Diges MM, Orwin PM, Schlievert PM. Exotoxine ale *Staphylococcus aureus.* Societatea Americană de Microbiologie. *Clin Microbiol Rev,* 2000;7:16-34.

Finegold SM, Baron EJ. Bailey Scott, Microbiologie diagnostică. Ediția a 7-a. Princeton: Mosby, 1992.

Hart TMB, Shears P. Microbiologie medicală. Ediția 1. Londra: Mosby-Wolfe Ltd, 1996.

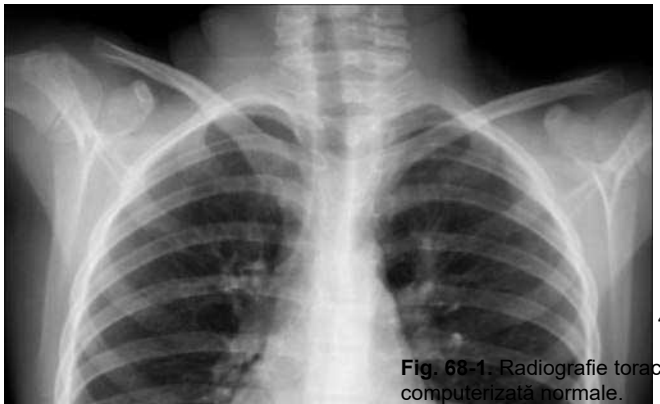
Kluytmans J, Van Belkum A, Verbrugh H. Purtătorul nazal al *Staphylococcus aureus:* epidemiologie, mecanisme subiacente și riscuri asociate. Societatea Americană de Microbiologie. *Clin Microbiol Rev,* 1997;7:505-520.

Mendigan MT, Martinko JM, Parker JB. Biologia microorganismelor, ediția a VIII-a . Madrid: Prentice Hall Iberia, 1999.

CAPÍTULO 68

Imagistica în infecțiile respiratorii inferioare

Dr. Margarita Salcedo Chávez



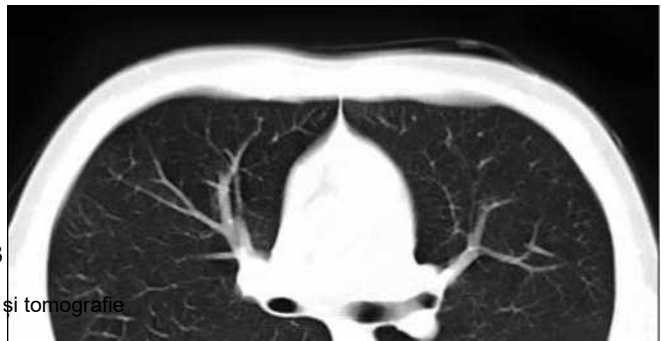


Fig. 68-1. Radiografie toracică și tomografie computerizată normale.

Fig. 68-2. Cazul 1. Sugar cu bronșiolită. Radiografie care arată hiperinflație pulmonară bilaterală, cu predominanță a hipertransparenței în hemitoracele stâng.

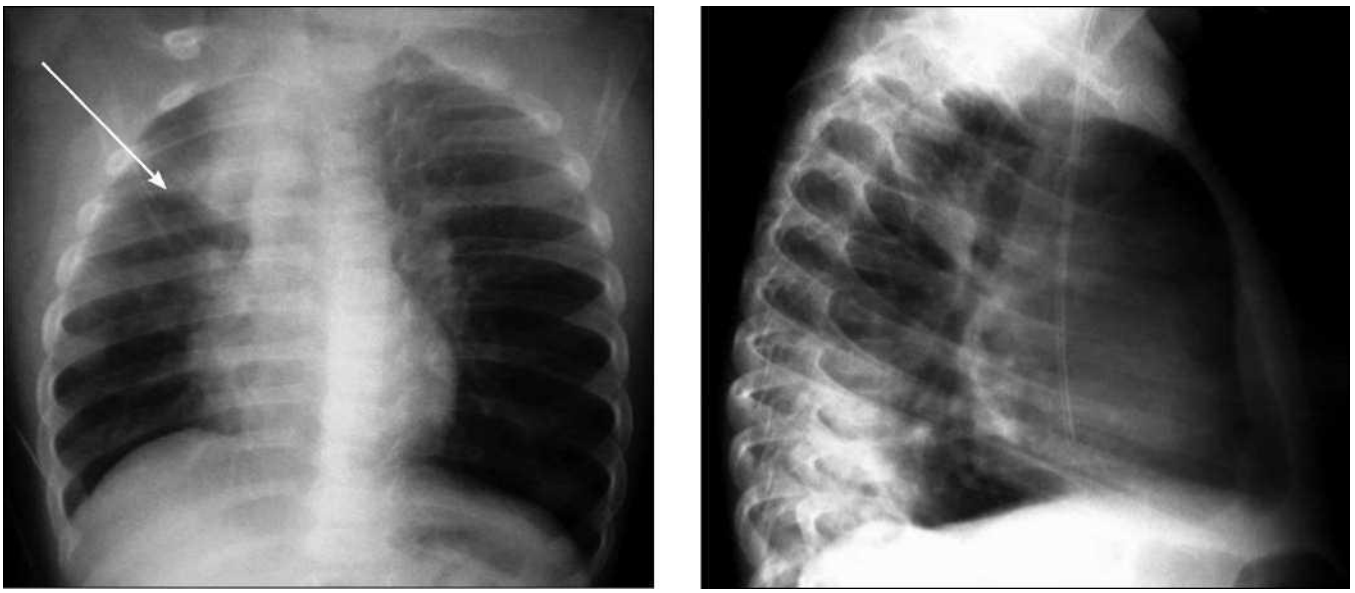


Fig. 68-3. Același pacient; persistă semnele de hiperinflație pulmonară. Cu toate acestea, în lobul superior drept se adaugă un model alveolar, care ar putea fi confundat cu un focar pneumonic (posibil din cauza unei suprainfecții bacteriene), dar în acest caz este secundar atelectaziei.

Există o supradenivelare a fisurii minore și deplasarea structurilor mediastinale.

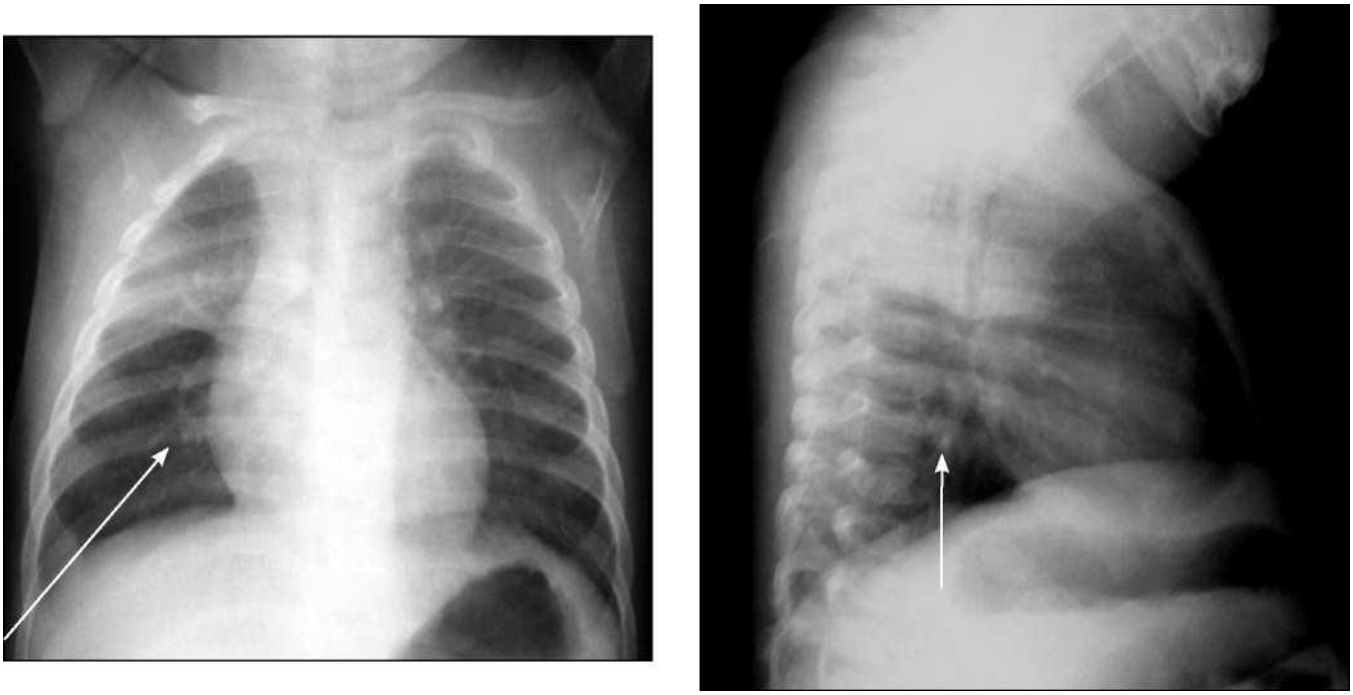


Fig. 68-4. Cazul 2. Sugar cu sindrom Down și reflux gastroesofagian. Opacitate eterogenă în lobul superior stâng. Imagine sugestivă pentru pneumonie prin aspirație.

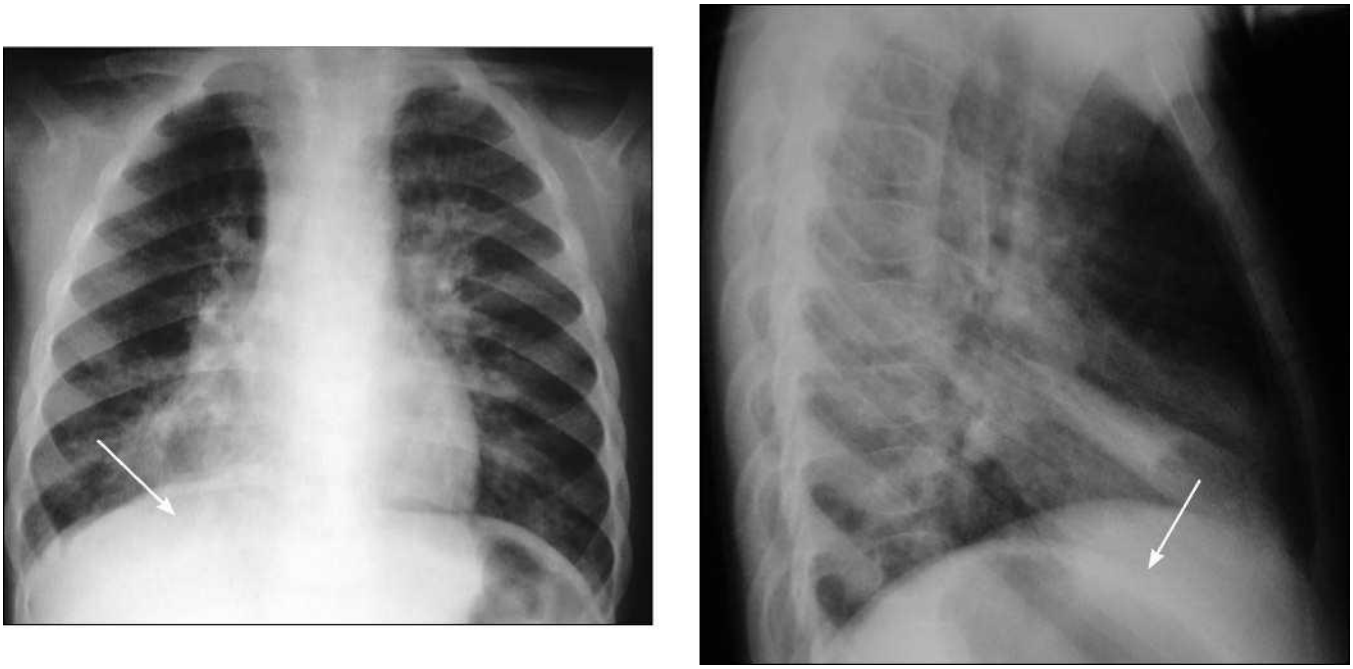


Fig. 68-5. Cazul 3. Pacient în vârstă de trei ani cu episoade anterioare de wheezing; la internare, prezintă simptome de infecție respiratorie , crepitații; se efectuează studii și se confirmă refluxul gastroesofagian. Desenul alveolar se consolidează la nivelul lobului mijlociu (generând

semne de siluetă), ceea ce se confirmă în proiecție laterală, pe lângă atelectazia în segmentul 5 al lobului mijlociu.

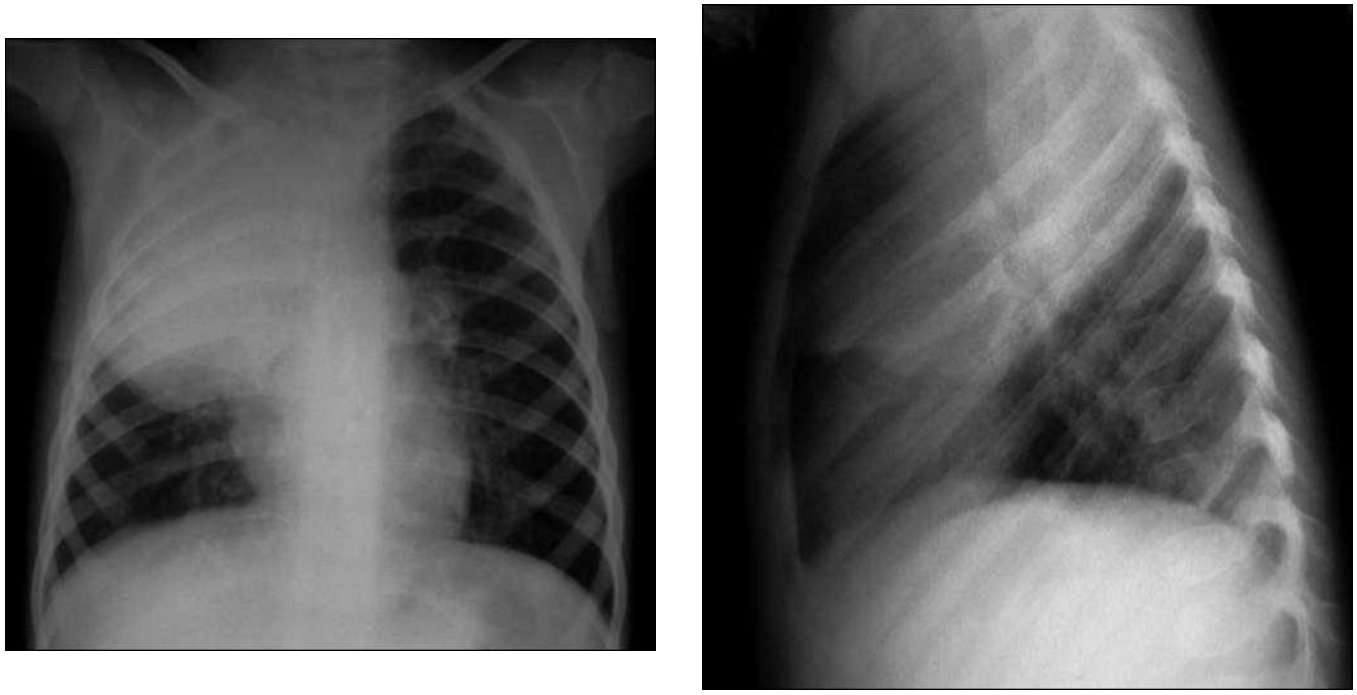


Fig. 68-6. Cazul 4. Pacientă în vârstă de patru ani cu pneumonie dobândită în comunitate. Radiografia toracică arată consolidarea lobului superior drept. Hemocultura pozitivă pentru *Streptococcus pneumoniae,* imaginea clasică a pneumoniei lobare.

Fig. 68-7. Cazul 5. Pacientă în vârstă de opt ani cu *pneumonie cu Mycoplasma pneumoniae.* Desen alveolar în lobul mijlociu și lingula.

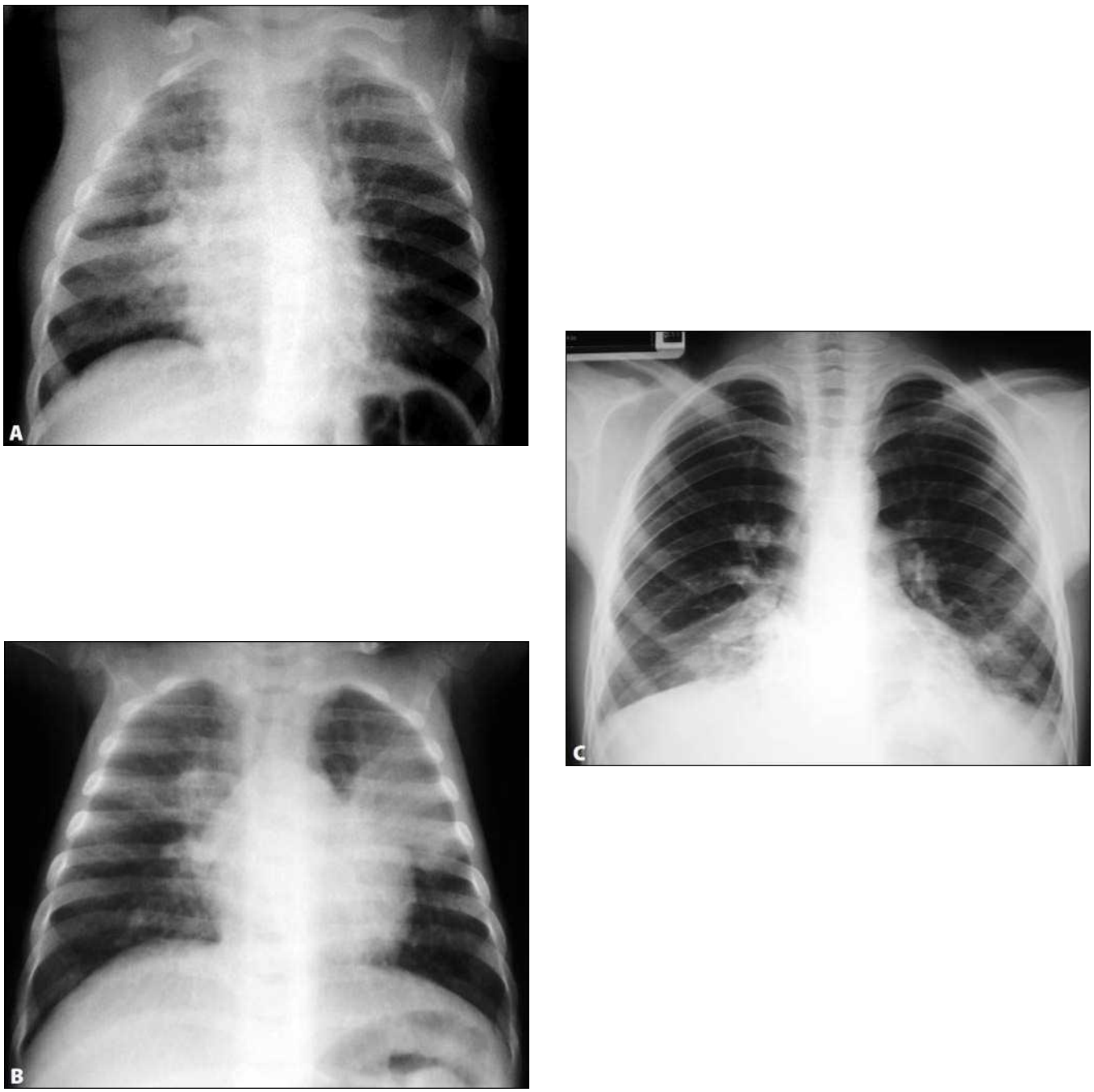
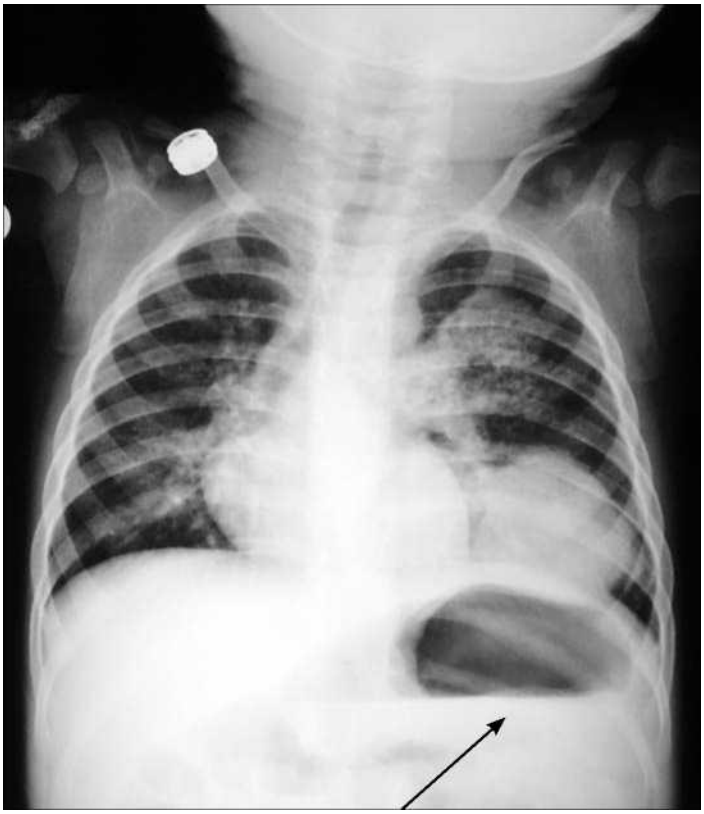


Fig. 68-8. Cazul 6. Imagini multiple cu un model alveolar care tinde să se consolideze. Pacientul A a avut serologie pozitivă pentru *Mycoplasma pneumoniae.* La pacienții B și C, panelul viral și hemoculturile au fost negative, în ciuda prezentării datelor clinice pentru pneumonie.



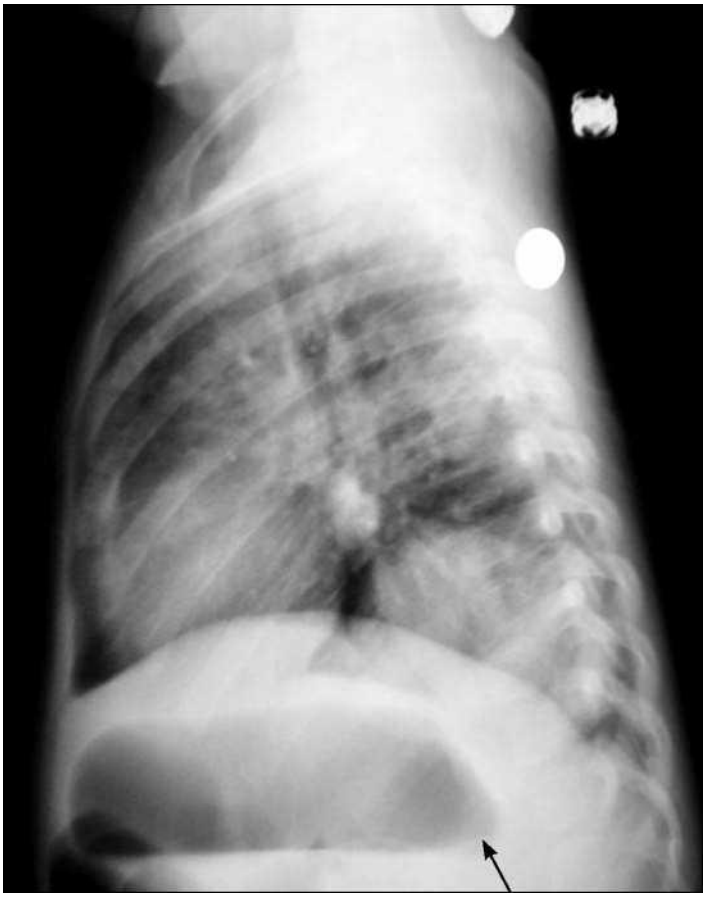


Fig. 68-9. Cazul 7. Sugar mai mare fără dovezi clinice de pneumonie , pe baza vârstei și a constatărilor clinice. Studiile imagistice sugerează o malformație bronhopulmonară.

Fig. 68-10. Radiografie care prezintă o opacitate omogenă, rotunjită, în lobul inferior stâng. Tomografia computerizată a relevat un aspect multichistic și o densitate a fluidului cu pereți groși. Pacientul a fost supus unei toracotomii; cu toate acestea, raportul histopatologic a indicat pneumonie. Pneumonia rotundă este cel mai frecvent raportată în literatura de specialitate ca fiind cauzată de *Streptococcus pneumoniae.*

Fig. 68-11. Cazul 8. Sugar internat pentru febră, hipoxemie și insuficiență respiratorie; transferat la terapie intensivă. Model alveolar diseminat, consolidant, compatibil cu pneumonie. Focare multiple; culturi bronșice și hemoculturi negative. Schema de imunizare incompletă pentru vârstă.

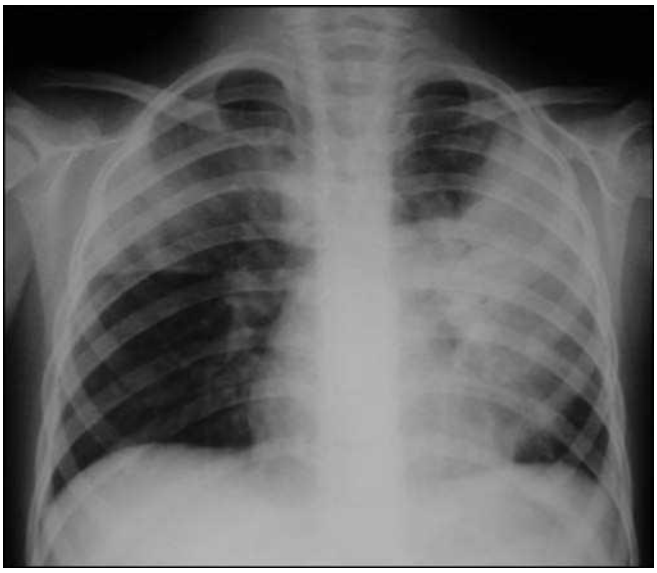


Fig. 68-13. Cazul 9. Școlar cu pneumonie multifocală. Imagine a consolidării în lobii superior și inferior stâng și a modelului alveolar eterogen în lobul superior drept.

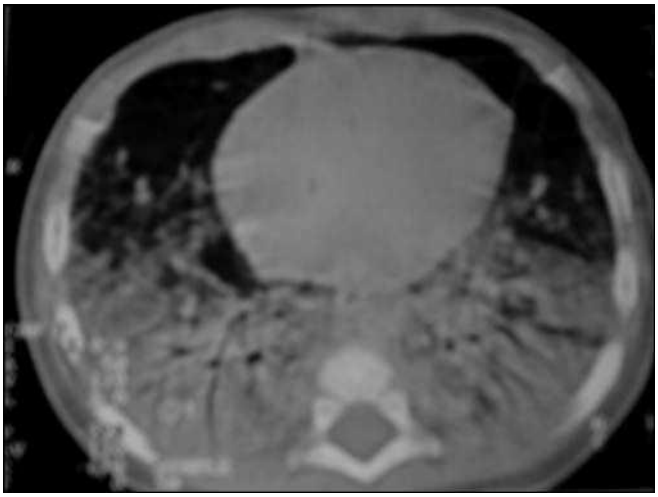


Fig. 68-12. Secțiune axială care prezintă consolidare bilaterală cu bronhogramă cu aer în interior, în ambii lobi inferiori .

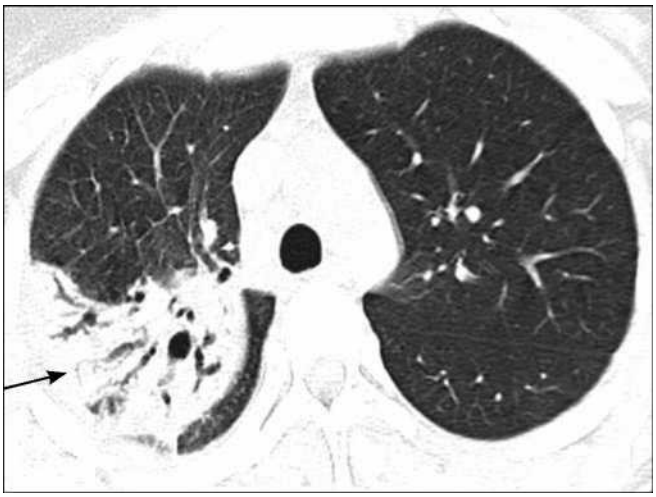


Fig. 68-14. Un alt exemplu de consolidare alveolară cu bronhografie cu aer la un pacient cu pneumonie în lobul superior drept, segmentul posterior.

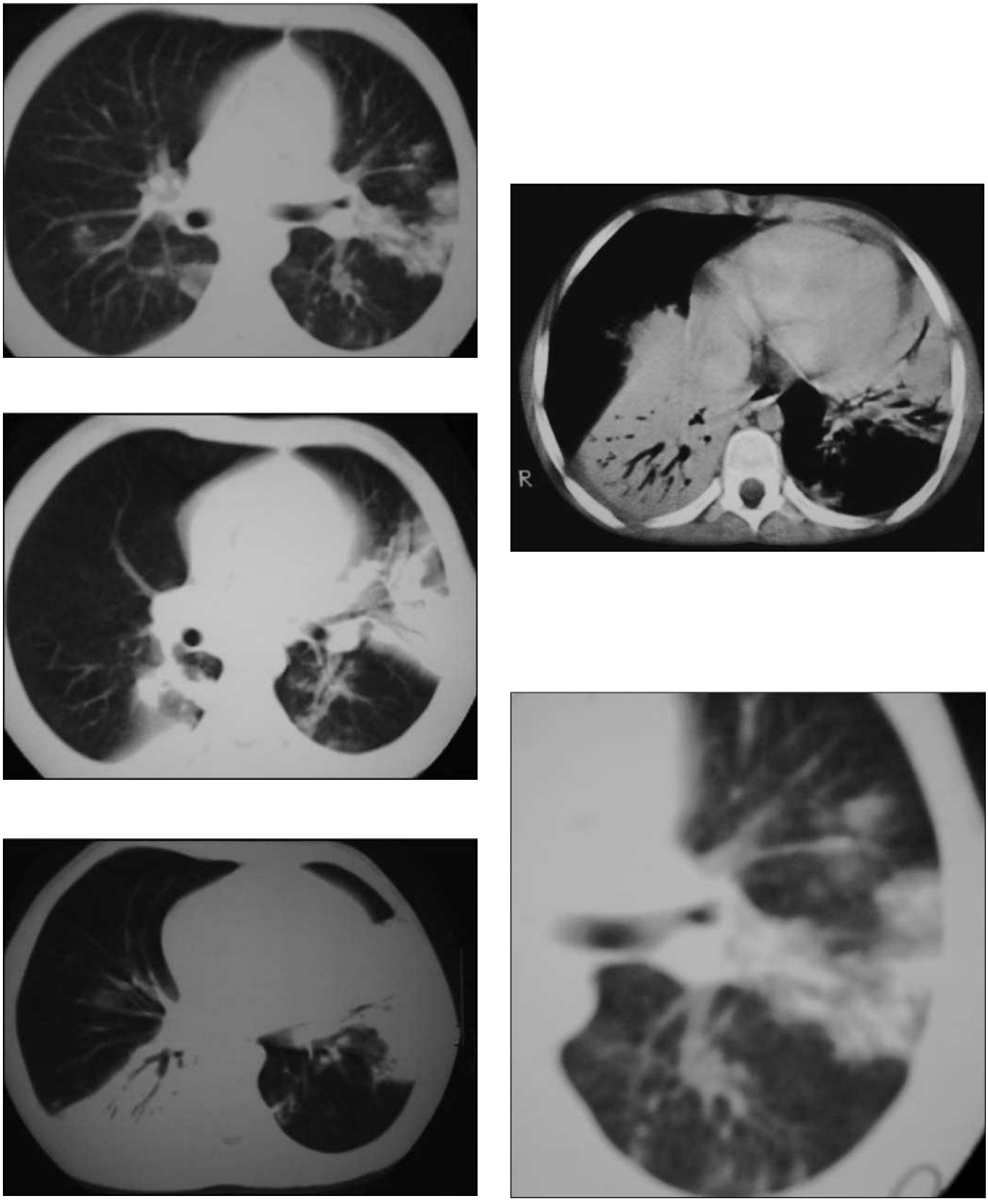


Fig. 68-15. Un alt exemplu de pacient cu pneumonie multifocală.

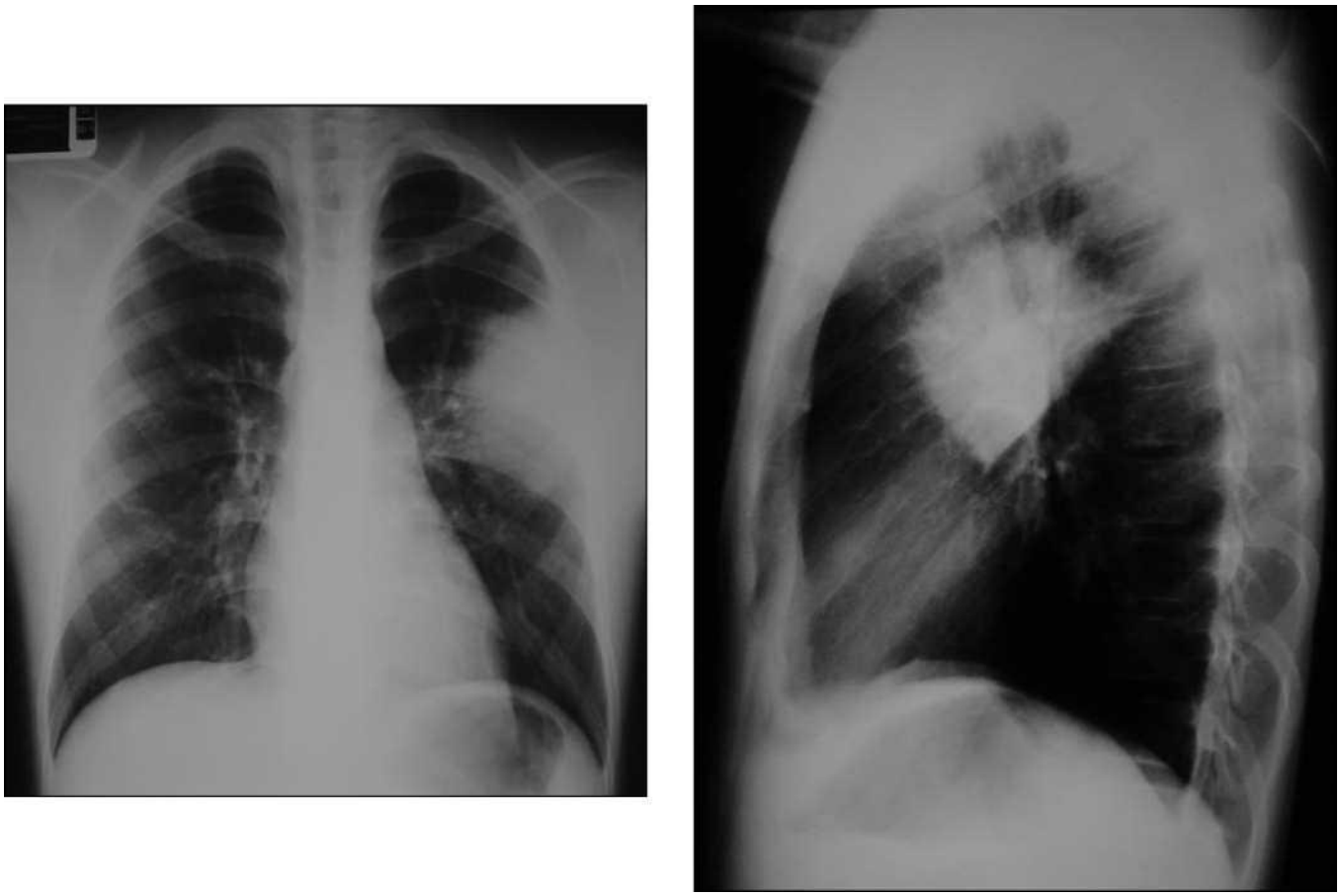


Fig. 68-16. Cazul 10. Un pacient de sex masculin în vârstă de 10 ani a fost internat cu febră, tuse productivă și dureri în piept. Culturile au fost negative, iar pacientul a fost tratat pentru infecții atipice cu un rezultat favorabil.

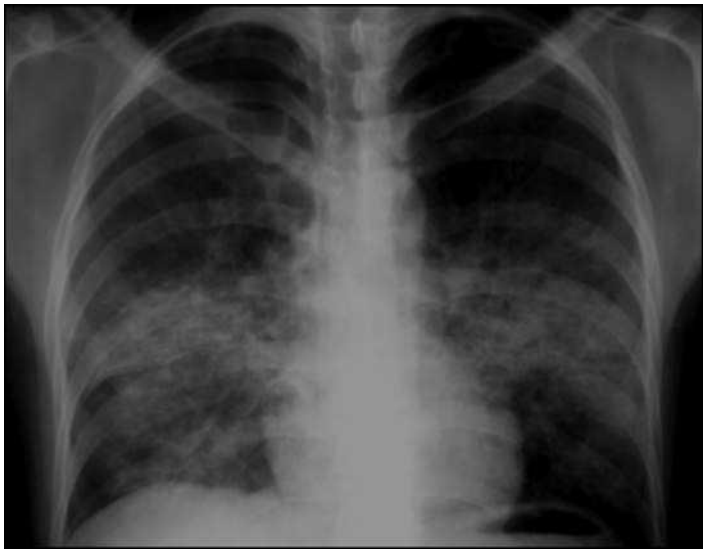
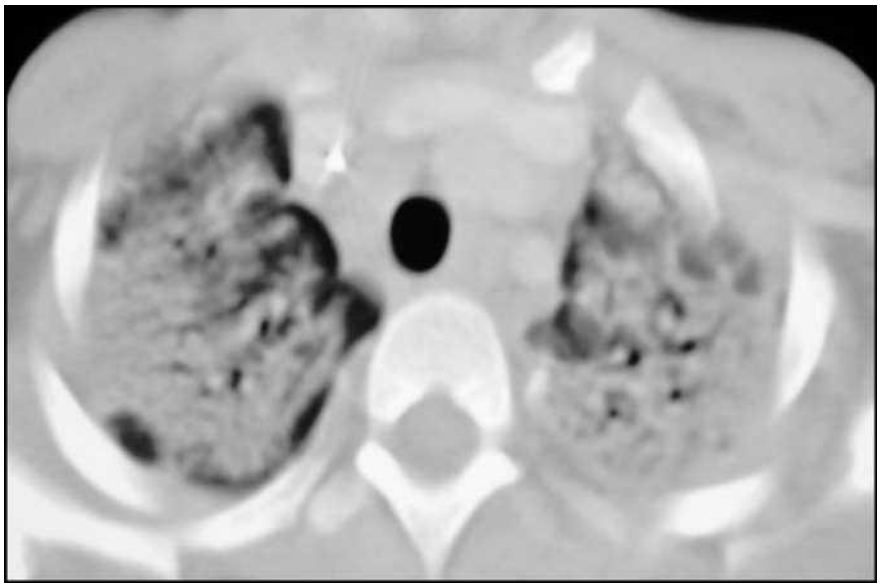
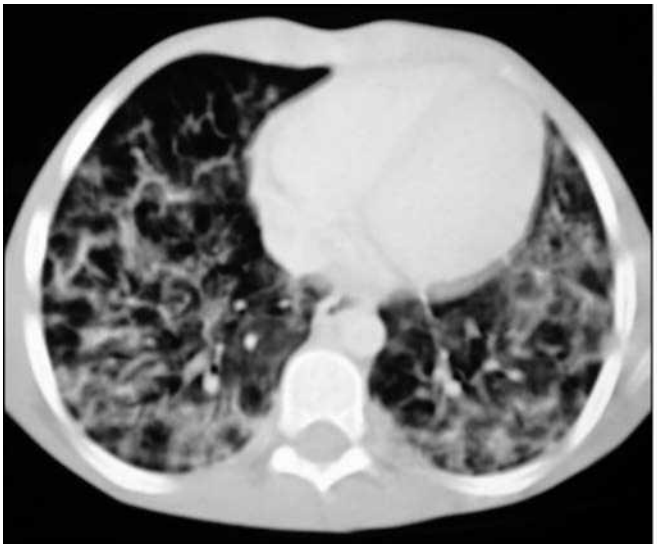


Fig. 68-17. Pacient de sex masculin, în vârstă de 14 ani, cu febră, tuse seacă, semne ușoare de detresă respiratorie; se suspectează o boală inflamatorie atipică, deși culturile sunt negative, cu un răspuns bun la macrolide. Model mixt, dar predominant interstițial în ambii lobi inferiori.





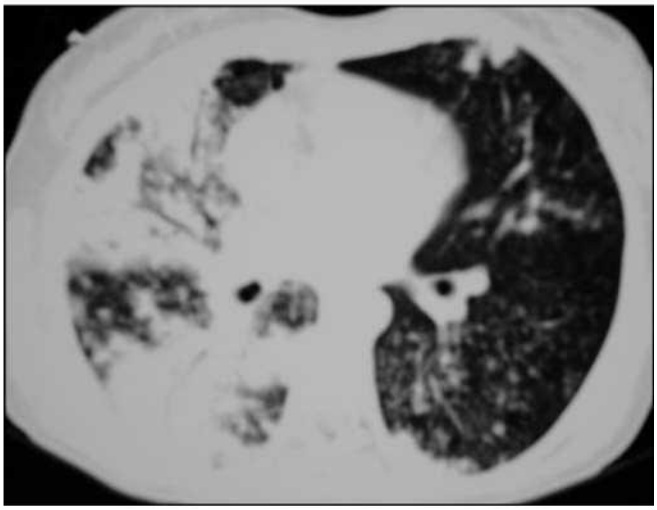


Fig. 68-18. Secțiuni axiale la un pacient cu antecedente de pneumonie severă. Evoluție slabă; se suspectează bronșiolită obliterantă. Culturi negative, dar răspuns bun la corticosteroizi. Model mixt, reticular grosier și alveolar.

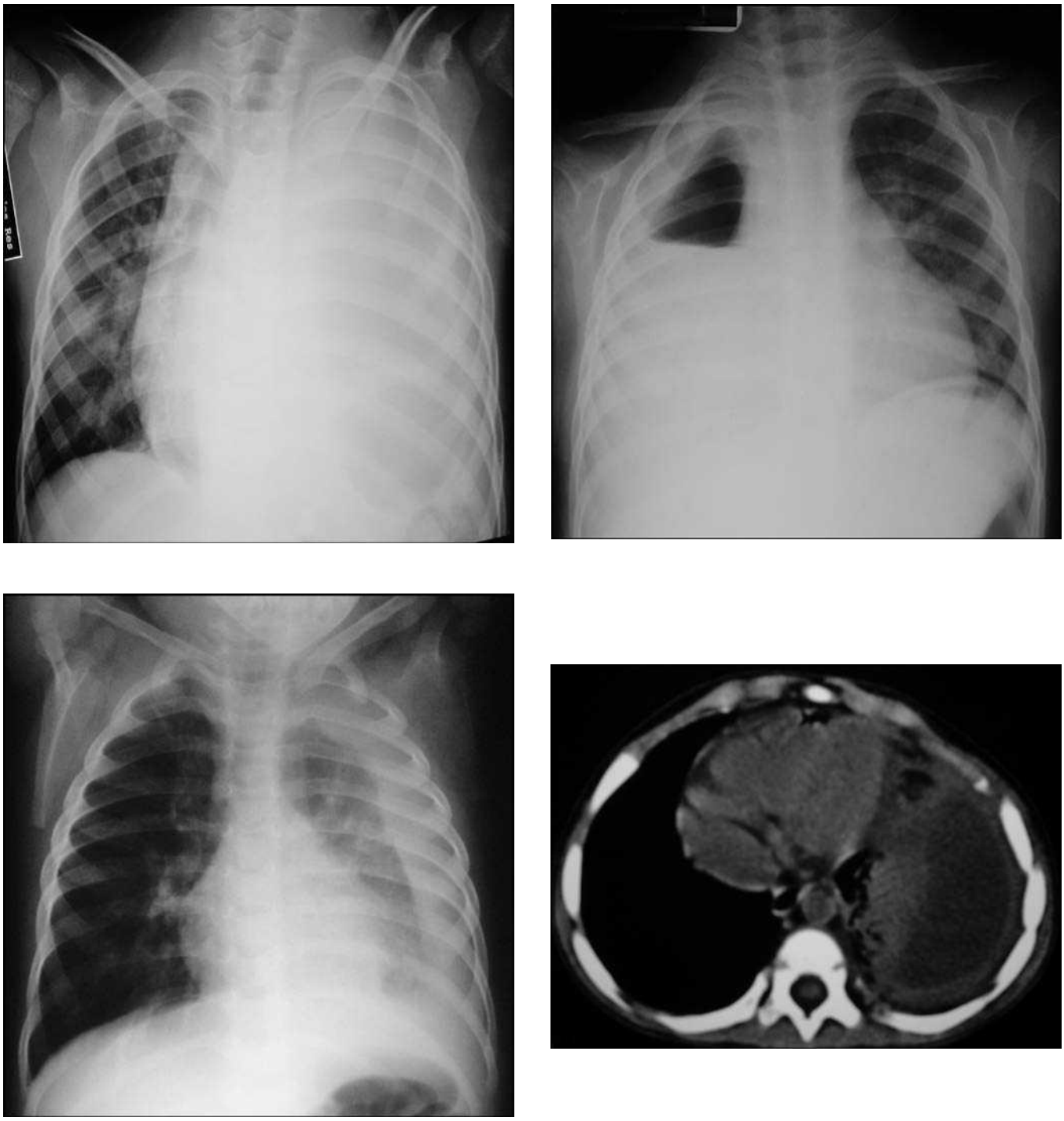


Fig. 68-19. Cazul 11. Exemple de complicații pleuropulmonare. La pacienții cu pneumonie, cea mai frecventă complicație este empiemul, care se observă la tomografia computerizată toracică. *(Continuare.)*

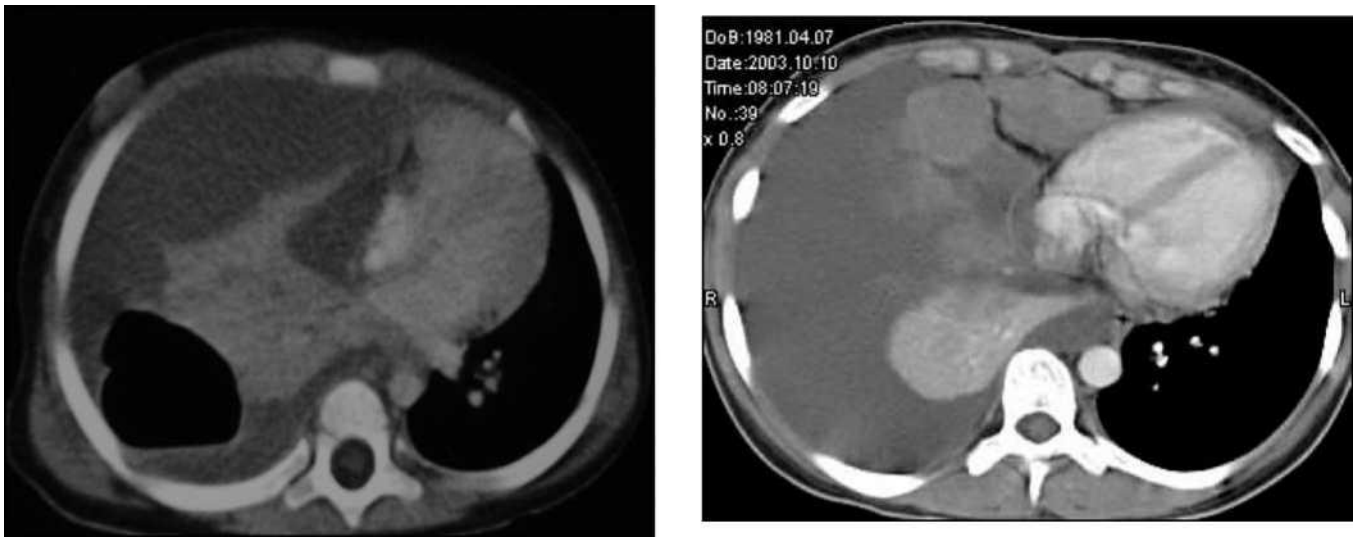


Fig. 68-19. *(Continuare.)* Cazul 11. Exemple de complicații pleuropulmonare. La pacientul cu pneumonie, cea mai frecventă este empiemul, care se observă la tomografia computerizată a plămânilor.

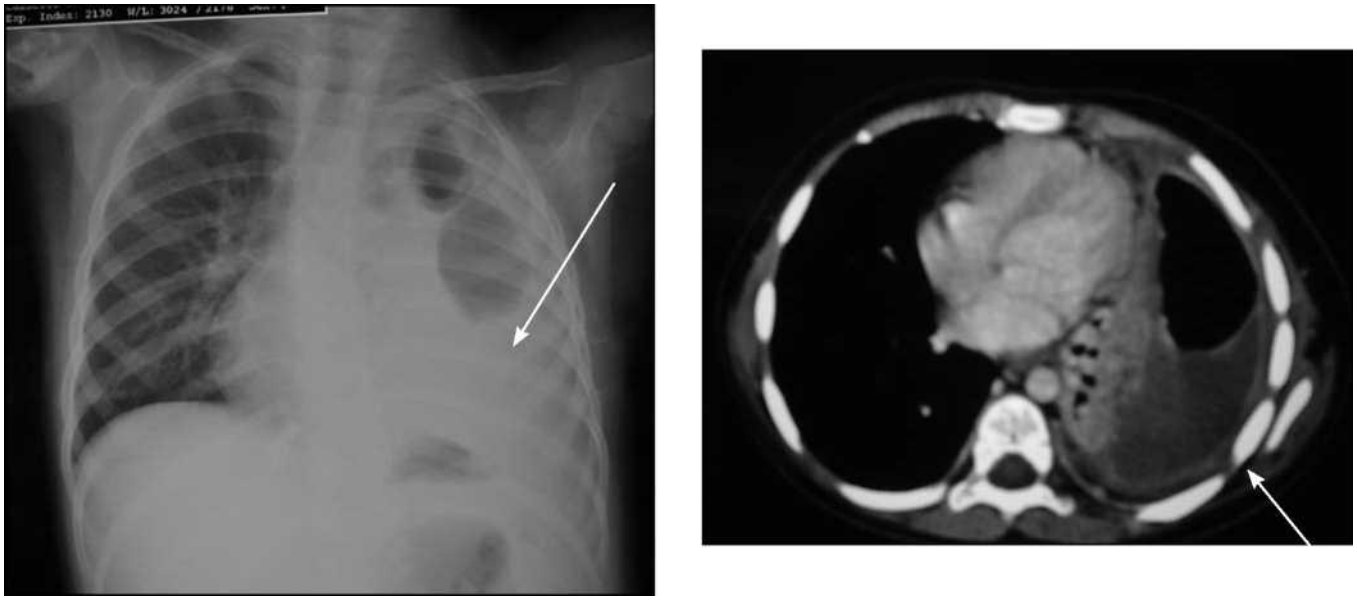


Fig. 68-20. Cazul 12. Școlar cu empiem și fistulă bronhopleurală; cultură în lichidul pleural pozitivă pentru *Streptococcus pneumoniae.* Radiografia arată opacitate omogenă din cauza revărsatului pleural și imagini hipertransparente; tomografia computerizată confirmă revărsatul

pleural plus o imagine hipodensă tot la nivel pleural, sugestivă pentru o fistulă bronhopleurală. Se observă și îngroșare pleurală.

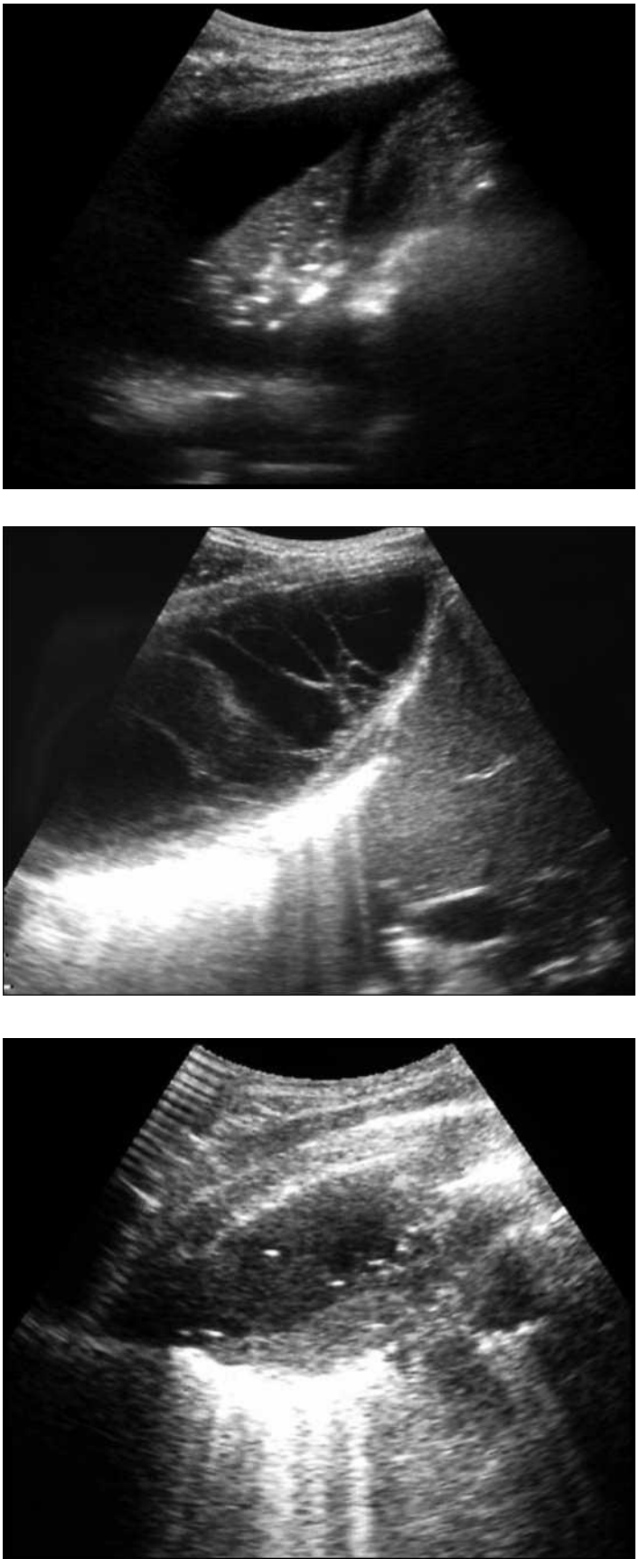


Fig. 68-21. Ecografie toracică care arată aspectul evoluției revărsatului pleural de la parapneumonic la empiem septat sau loculat.

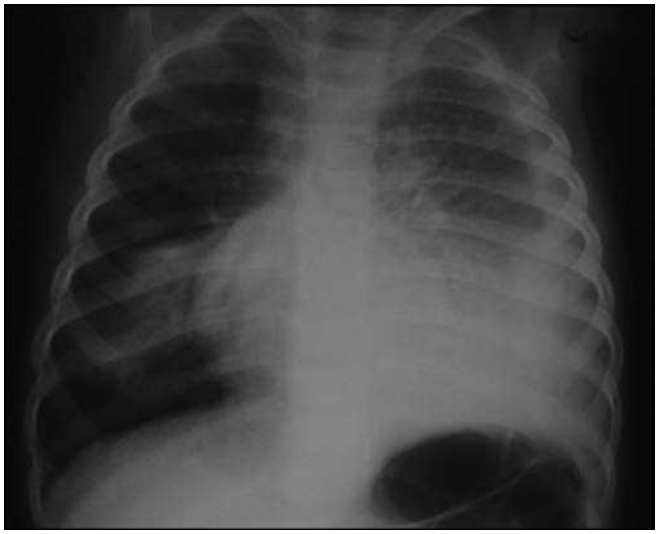


Fig. 68-22. Cazul 13. Preșcolar de sex masculin cu pneumonie dobândită în comunitate complicată cu empiem pulmonar. Radiografia toracică arată radioopacitate omogenă în hemitoracele stâng, care obliterează hemidiafragmul ipsilateral.

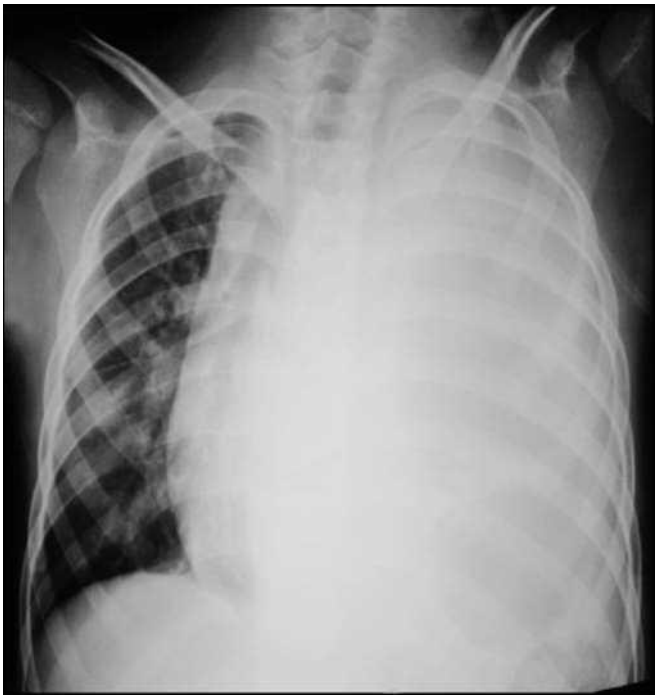


Fig. 68-24. Pacient de sex masculin, în vârstă de 13 ani, cu empiem . Opacitate omogenă care obliterează hemidiafragmul drept și deplasarea structurilor mediastinale spre hemitoracele contralateral din cauza revărsatului masiv.

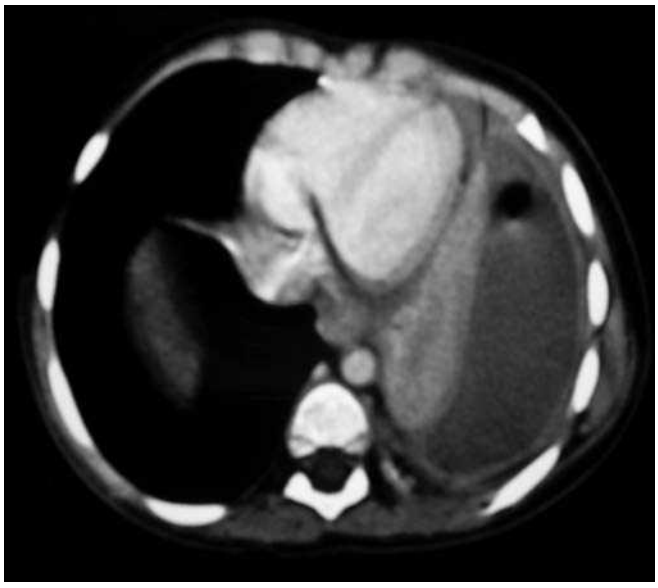


Fig. 68-23. Empiem uniloculat. Secțiune axială la nivelul cavităților cardiace unde se observă hipodensitate circumscrisă din cauza pleurei îngroșate; se observă și atelectazie pasivă a plămânului stâng.

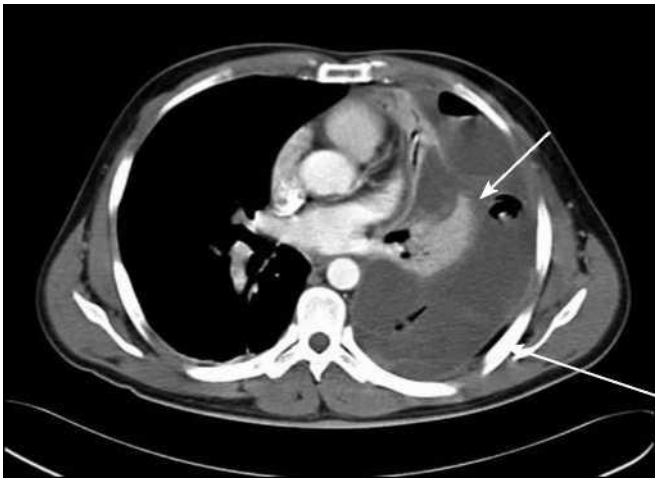


Fig. 68-25. Imagine a revărsatului pleural multilocular. Fereastră către mediastin care arată colapsul plămânului stâng din cauza revărsatului pleural multilocular.

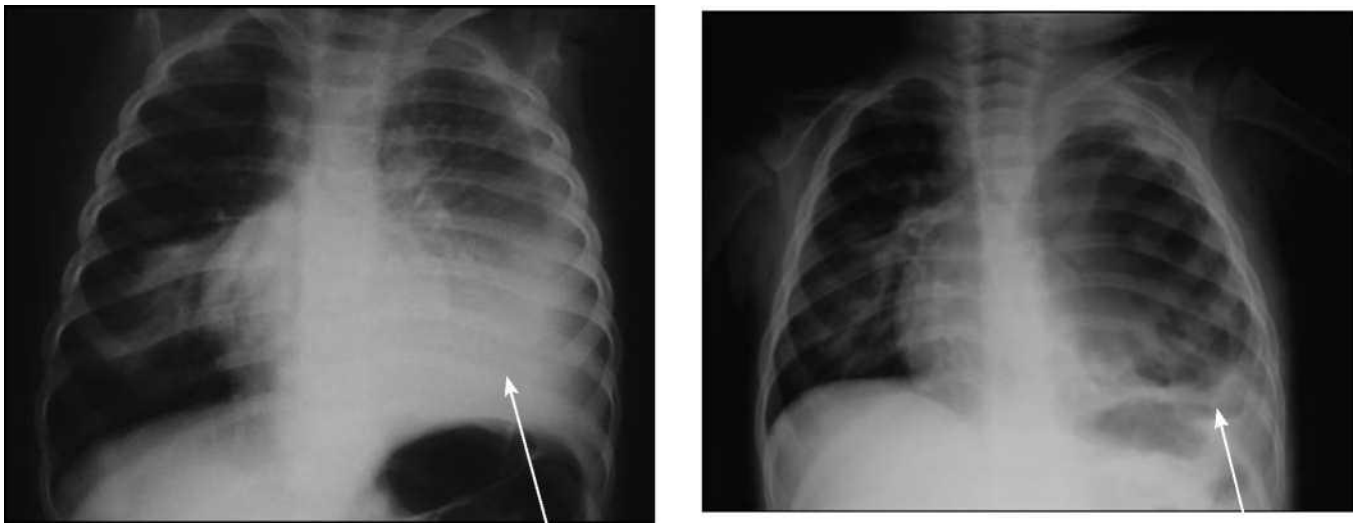


Fig. 68-26. Cazul 14. Preșcolar cu complicații pleuropulmonare cauzate de pneumonie comunitară. 1) Opacitate omogenă în hemitoracele stâng din cauza empiemului. 2) Imagini multiple radiotransparente rotunjite în lobul inferior stâng, care sugerează pneumonie necrozantă.

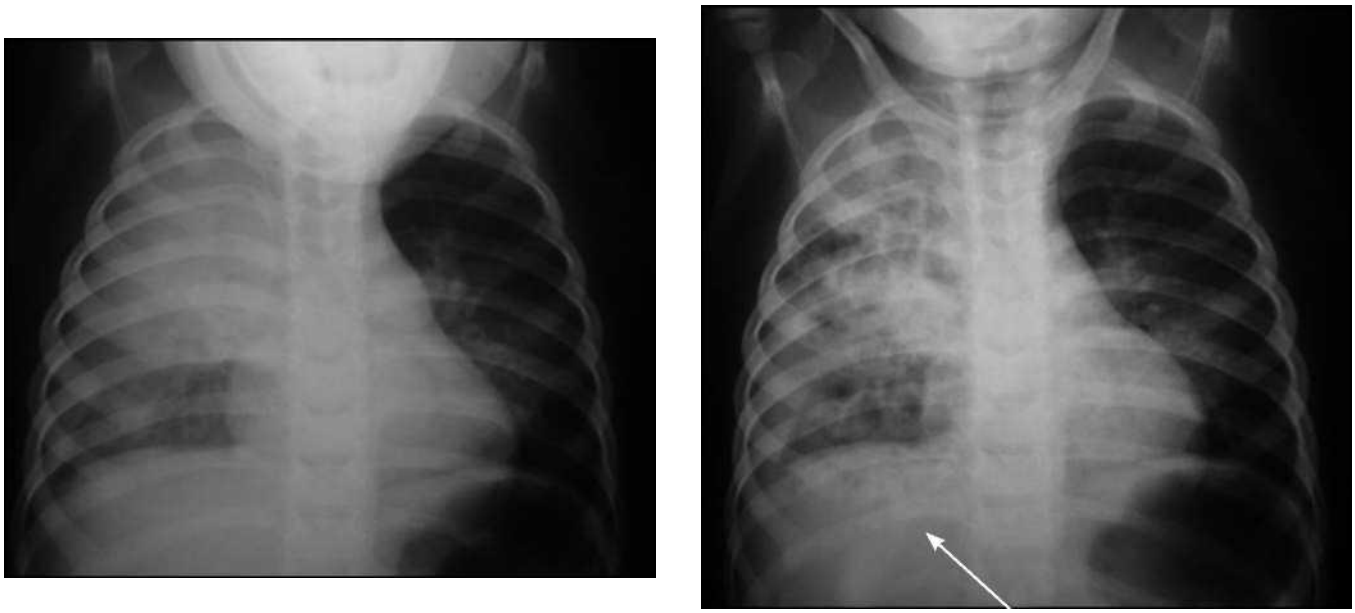


Fig. 68-27. Cazul 15. Un alt exemplu de complicație pleuropulmonară, în care pacientul a progresat spre pneumonie necrozantă, prezentând opacitate omogenă în hemitoracele drept. Pe măsură ce afecțiunea a progresat, au apărut multiple leziuni hipertransparente, chistice, slab delimitate, compatibile cu pneumonia necrozantă. Pacientul a avut o evoluție clinică nefavorabilă.

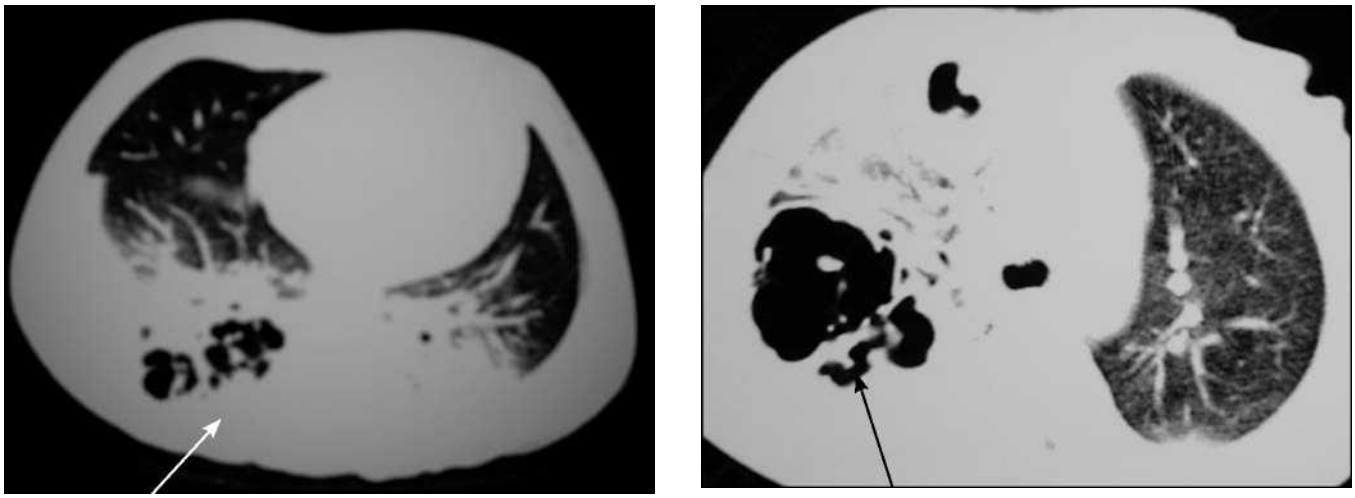


Fig. 68-28. Secțiuni axiale care prezintă mai bine leziunile sugestive pentru necroză parenchimatoasă, imagini hipodense multiple cu diametre variabile care se contopesc.

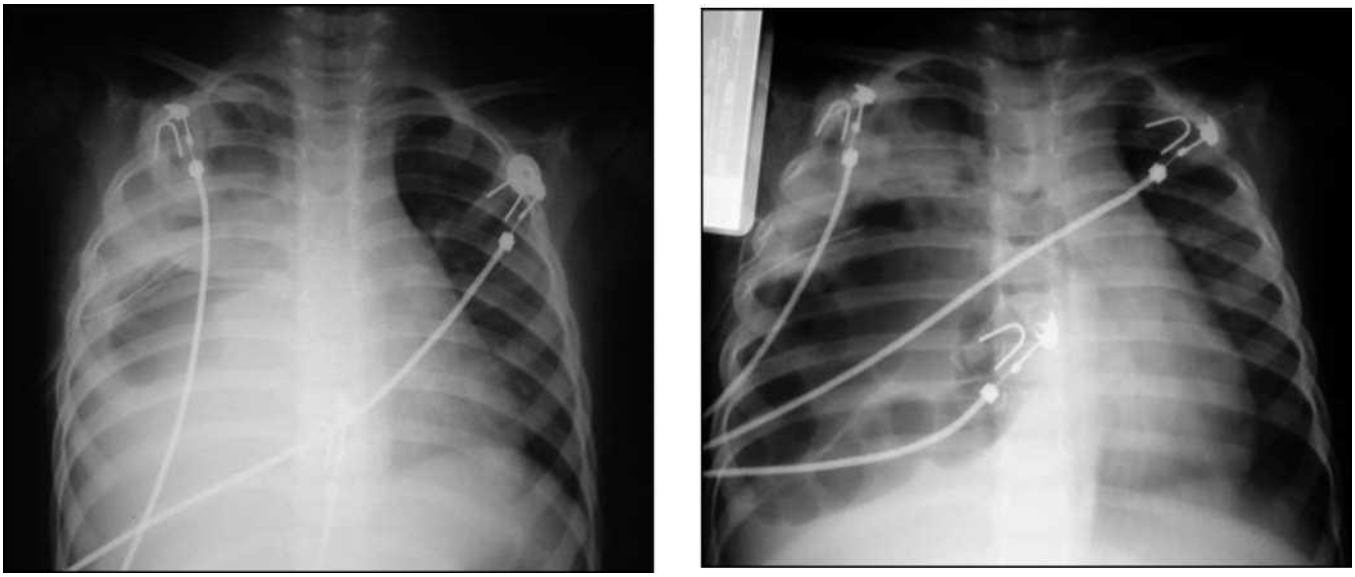


Fig. 68-29. Cazul 16. Un alt exemplu de pneumonie necrozantă, cu o cultură pozitivă pentru *Staphylococcus aureus.*

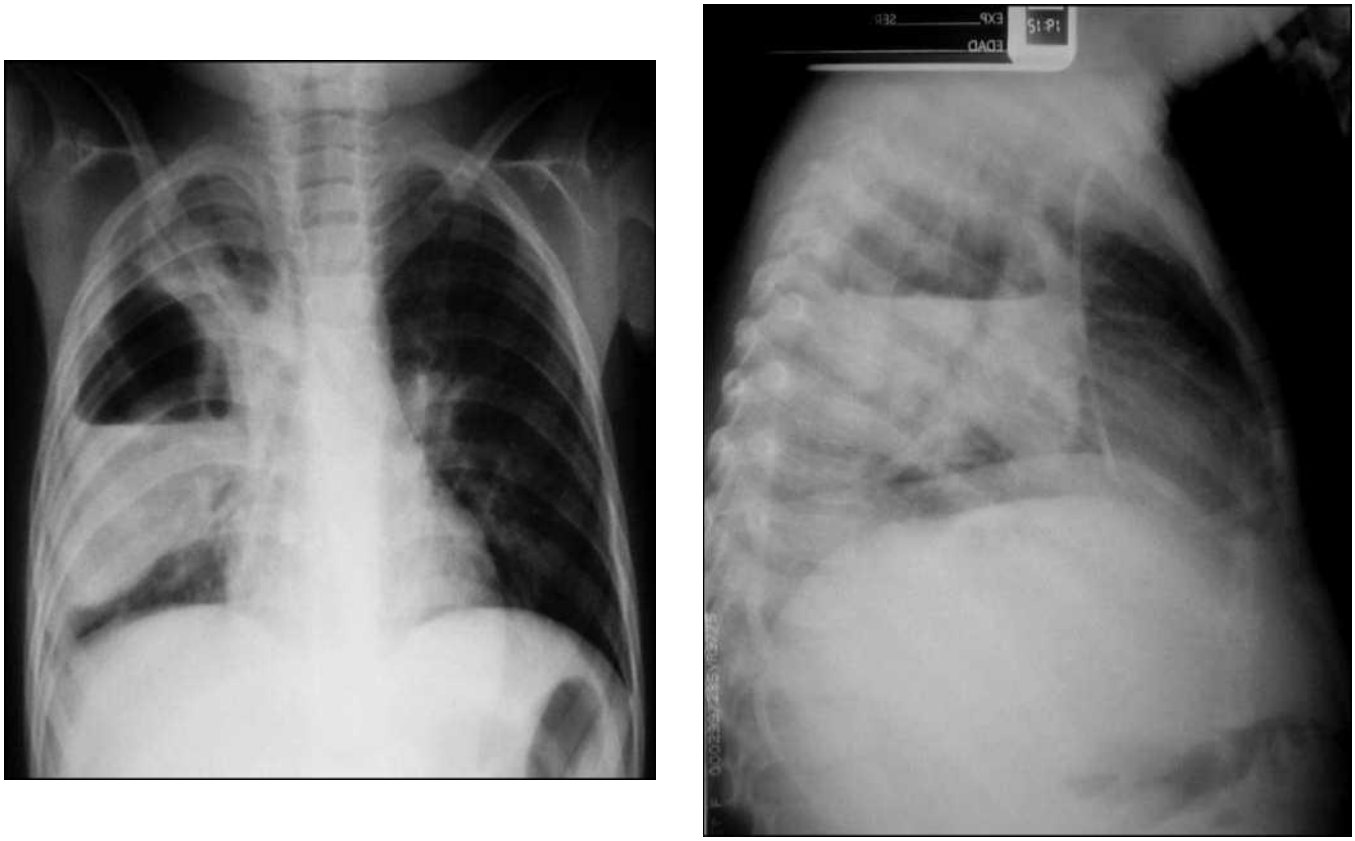


Fig. 68-30. Cazul 17. Pacientă în vârstă de trei ani cu abces pulmonar. Imagine rotunjită, perete gros unic, cu nivel hidroaeric la nivelul hemitoracelui drept.

Fig. 68-31. Secțiunea tomografică confirmă cavitația care se extinde până la pleură.

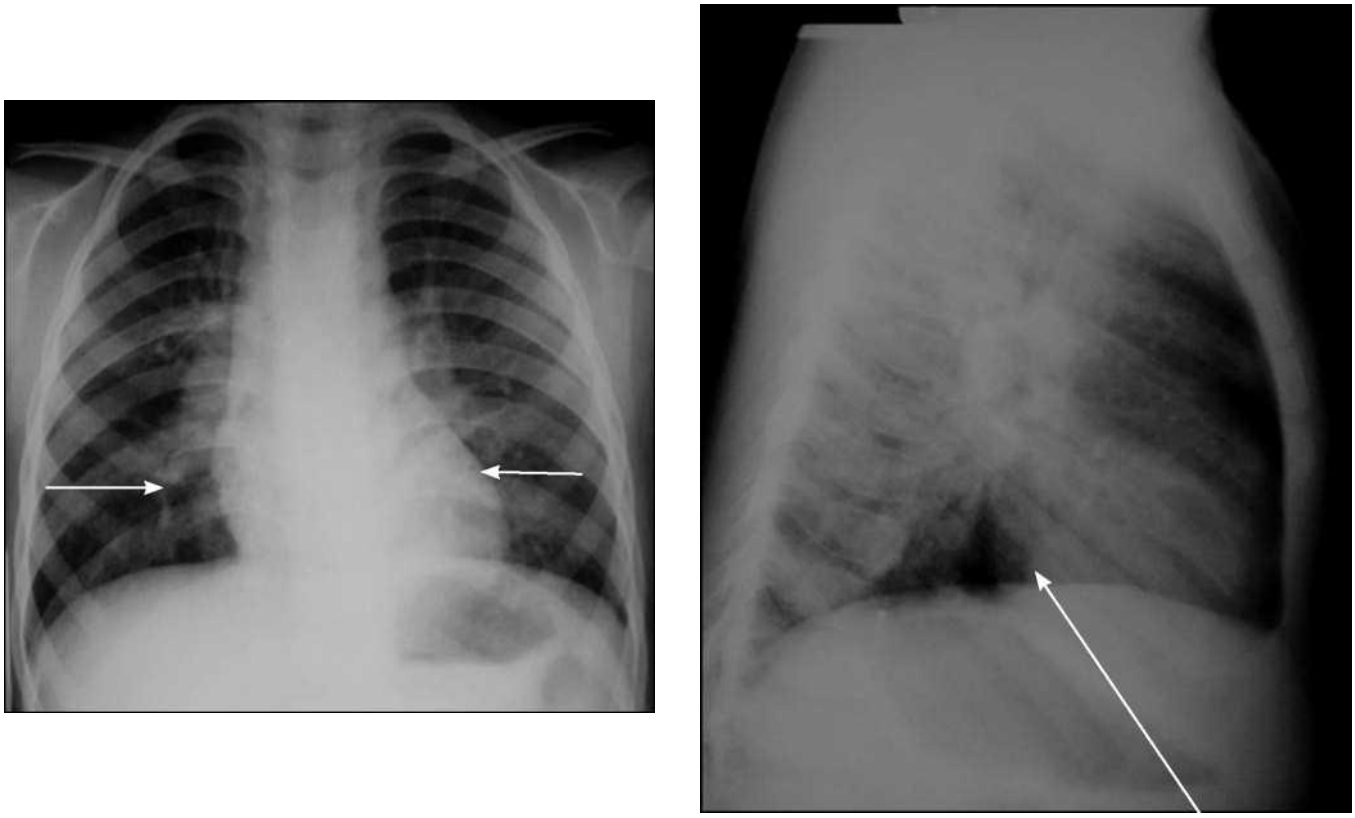


Fig. 68-32. Cazul 18. Pacient de sex masculin, în vârstă de patru ani, cu tuberculoză primară. Radiografie toracică cu radiopacitate crescută la nivel hilar. Conglomeratul ganglionar se vede mai clar în proiecția laterală.

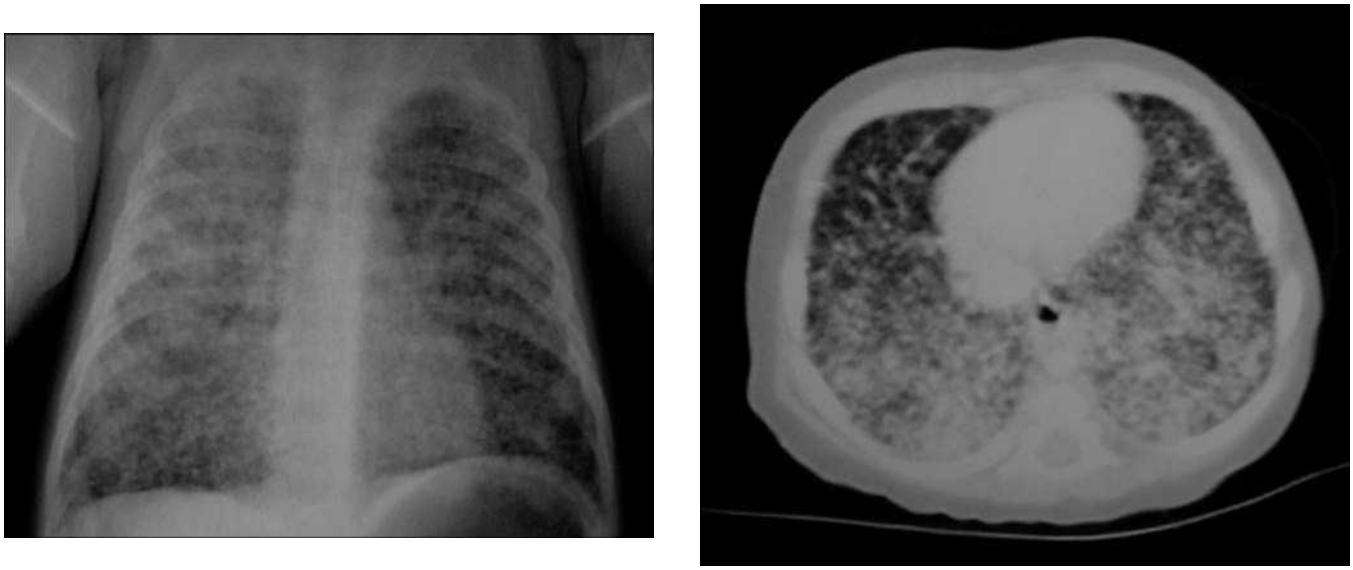


Fig. 68-33. Cazul 19. Sugar cu tuberculoză miliară. Studii imagistice cu model micronodular diseminat.

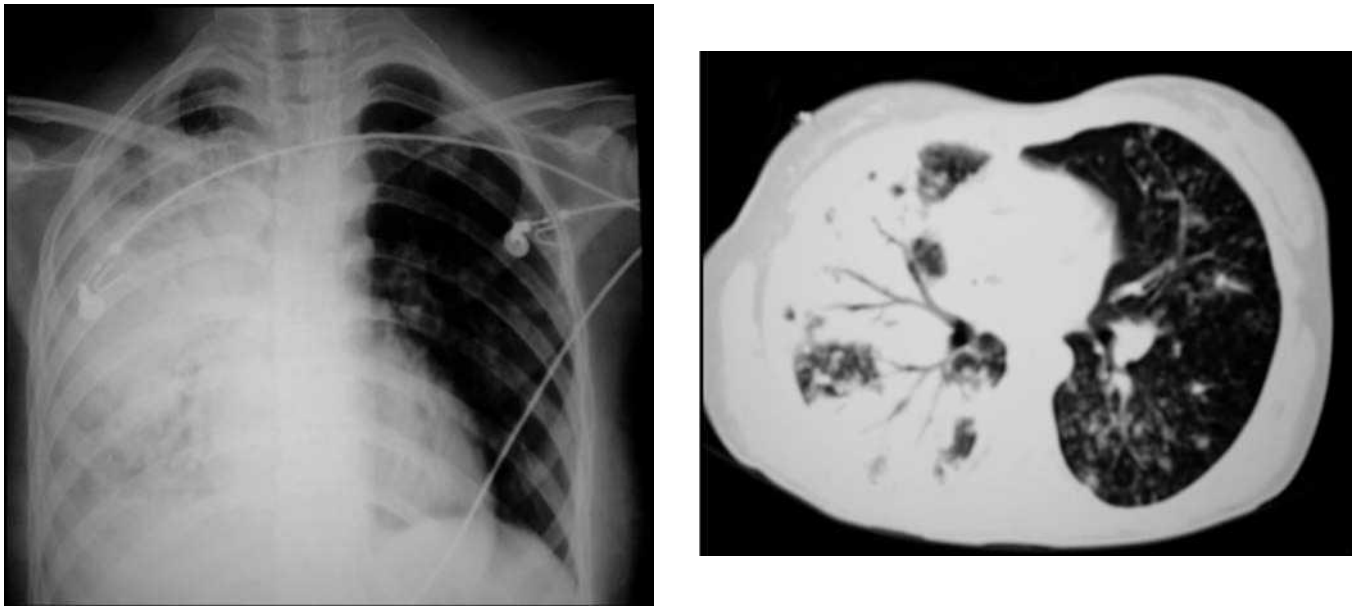


Fig. 68-34. Cazul 20. Pacientă, în vârstă de 14 ani, cu tuberculoză pulmonară. Pneumonie cu focare multiple, consolidare cu bronhografie aeriană la nivelul hemitoracelui drept și diseminare bronhogenă.

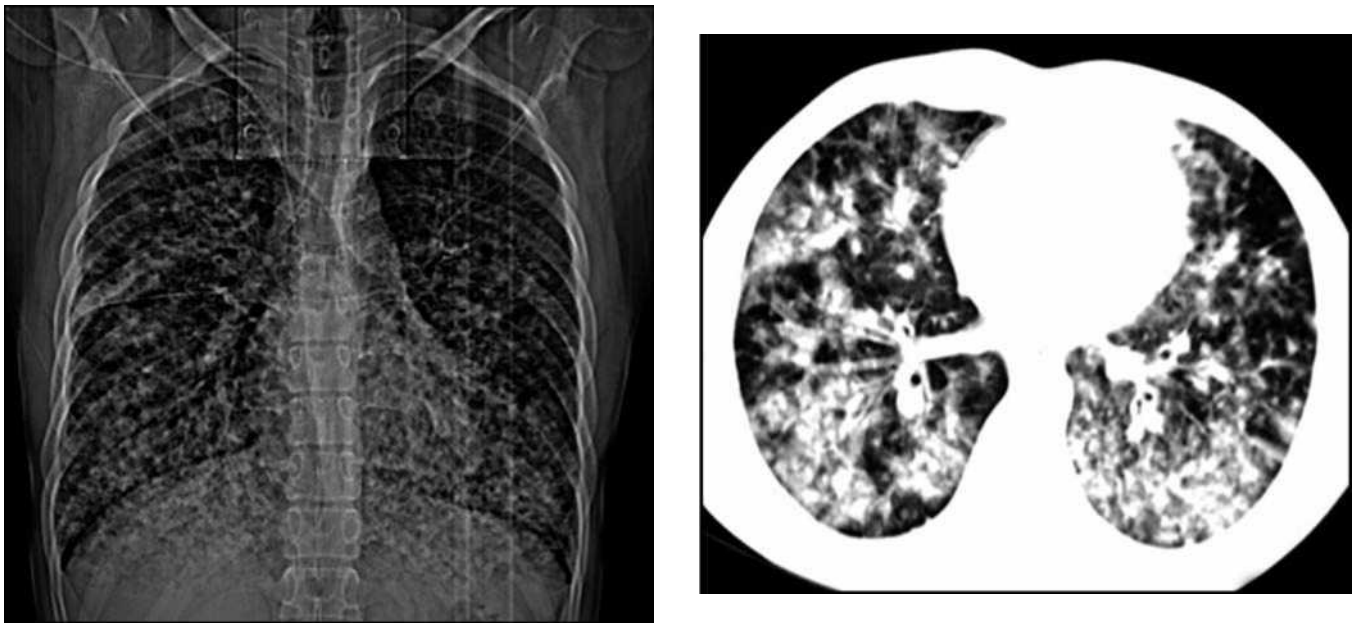


Fig. 68-35. Cazul 21. Pacient de sex masculin, în vârstă de 15 ani, diagnosticat cu tuberculoză pulmonară. Secțiunea axială prezintă un model nodular confluent (model în arbore înmugurit), tipic diseminării bronhogenice a tuberculozei.

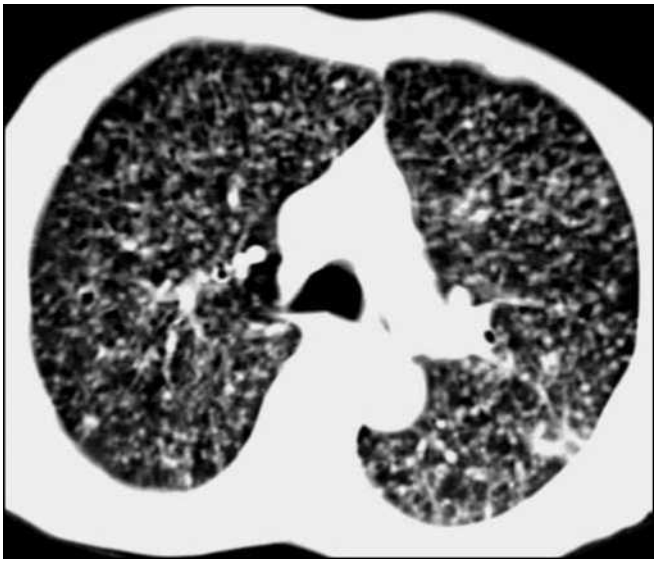


Fig. 68-36. Cazul 22. Pacient școlar cu histoplasmoză diseminată . Model nodular diseminat, suspiciunea de tuberculoză la internare, cultură pozitivă pentru *Histoplasma capsulatum.*

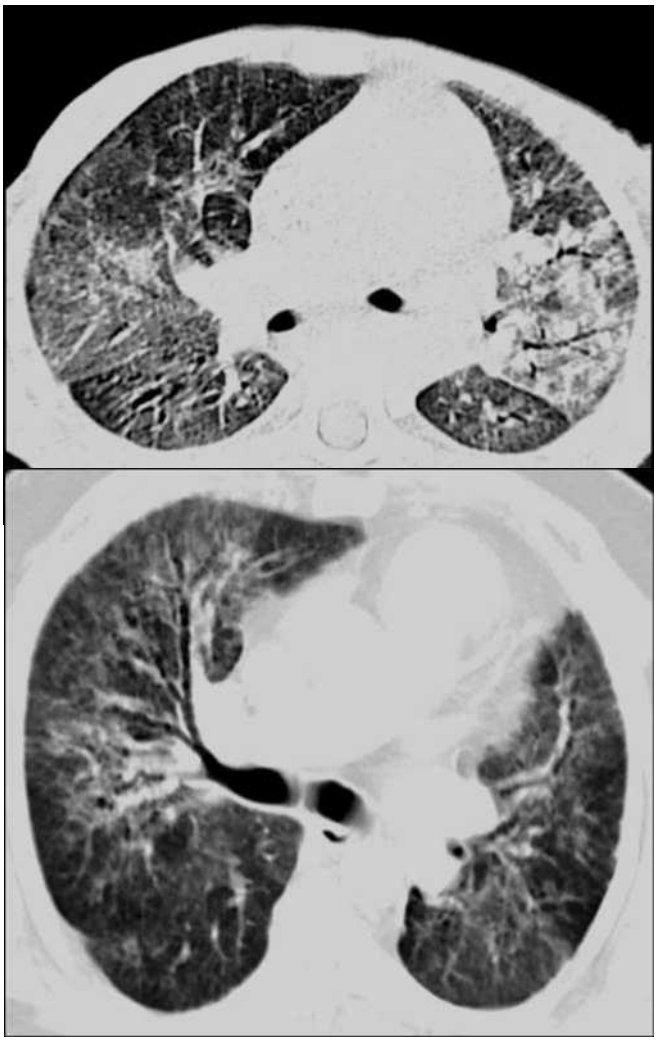


Fig. 68-37. Cazul 23. Sugar cu HIV/SIDA. Secțiune axială care prezintă un model diseminat în formă de sticlă mată, pe lângă un model alveolar cu bronhogramă cu aer în lobul superior stâng (S2).

Fig. 68-38. Cazul 24. Pacientă, în vârstă de 12 ani, cu imunodeficiență celulară primară, care prezintă boală pulmonară interstițială difuză; se observă și un model interstițial diseminat .

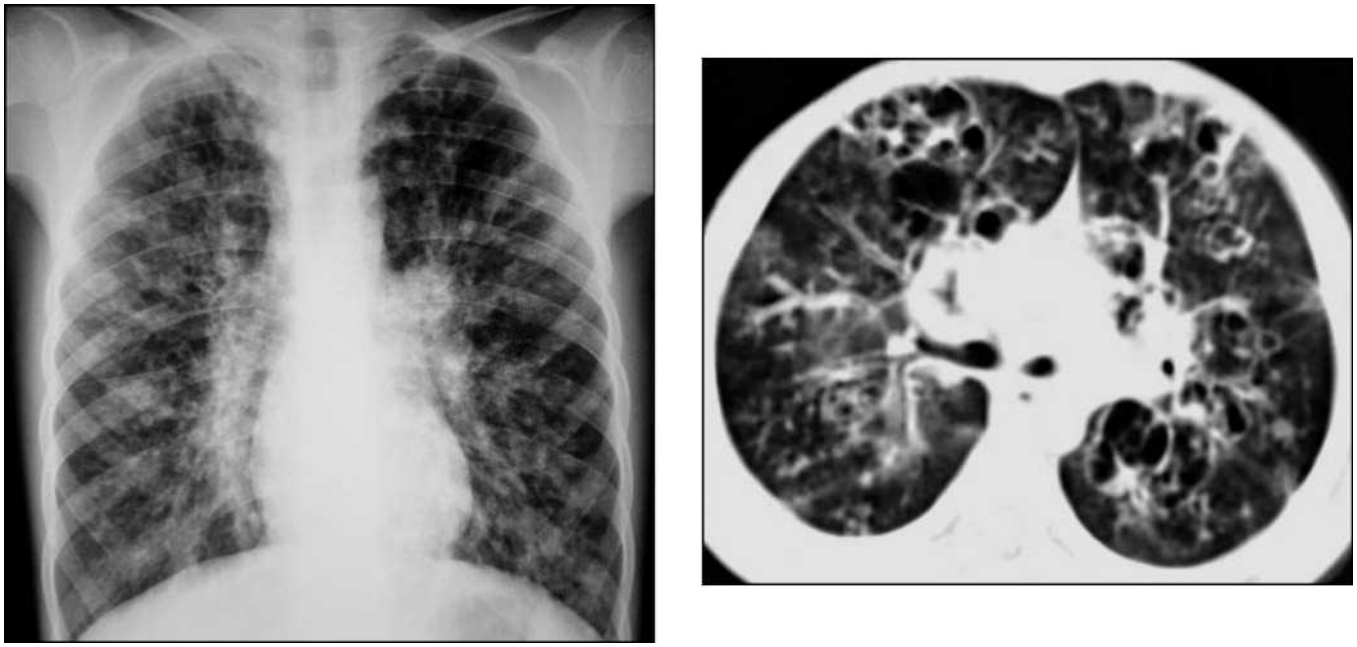


Fig. 68-39. Cazul 25. Pacientă în vârstă de șapte ani, diagnosticată cu fibroză chistică. Radiografie toracică cu model reticulonodular difuz, imagini sugestive pentru bronșiectazie, unele dintre ele ocupate, generând modelul nodular, confirmate prin tomografie computerizată axială. Culturile din spută au fost pozitive pentru *Pseudomonas aeruginosa.*

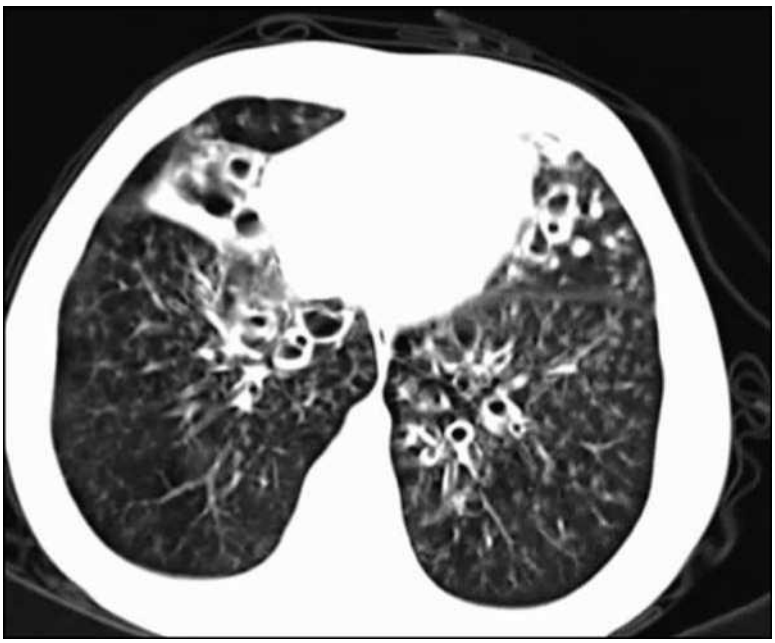


Fig. 68-40. Cazul 26. Școlar cu imunodeficiență celulară primară. Secțiune tomografică la nivelul ambilor lobi inferiori, unde se observă multiple bronșiectazii chistice , secundare unor procese infecțioase multiple.

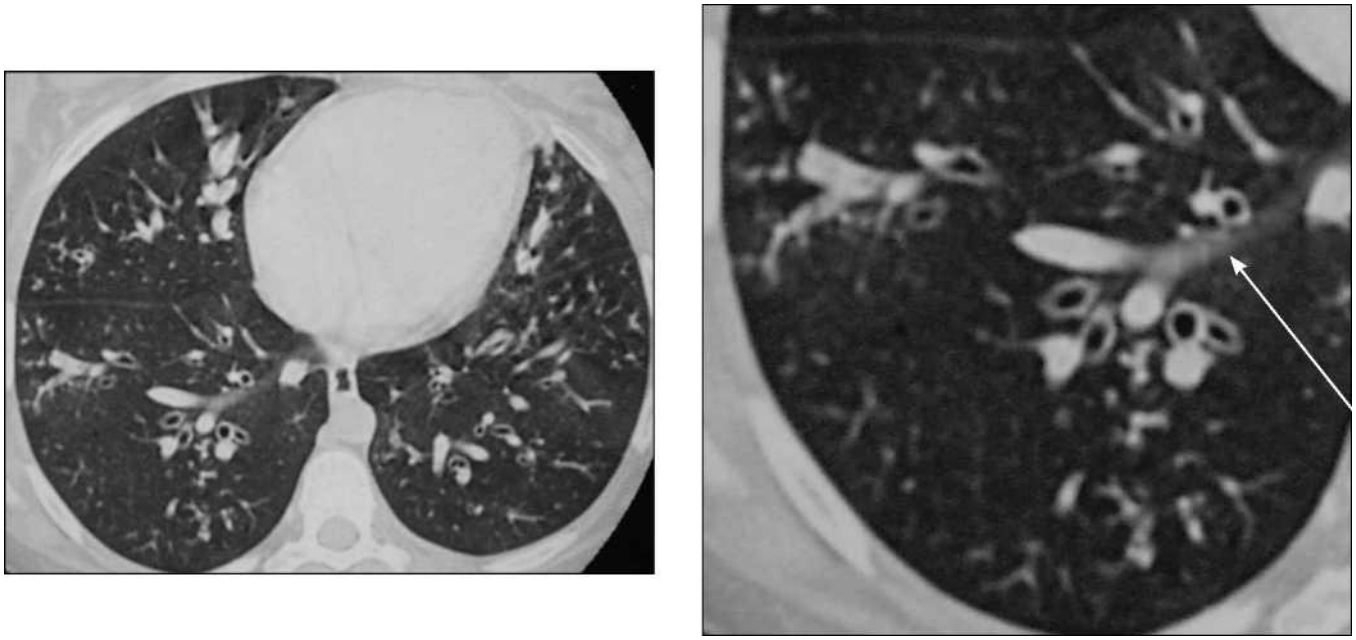


Fig. 68-41. Secțiune axială cu inel cu pecete și imagini nodulare (bronhii umplute cu material mucos), datorate bronșiectaziei cilindrice.

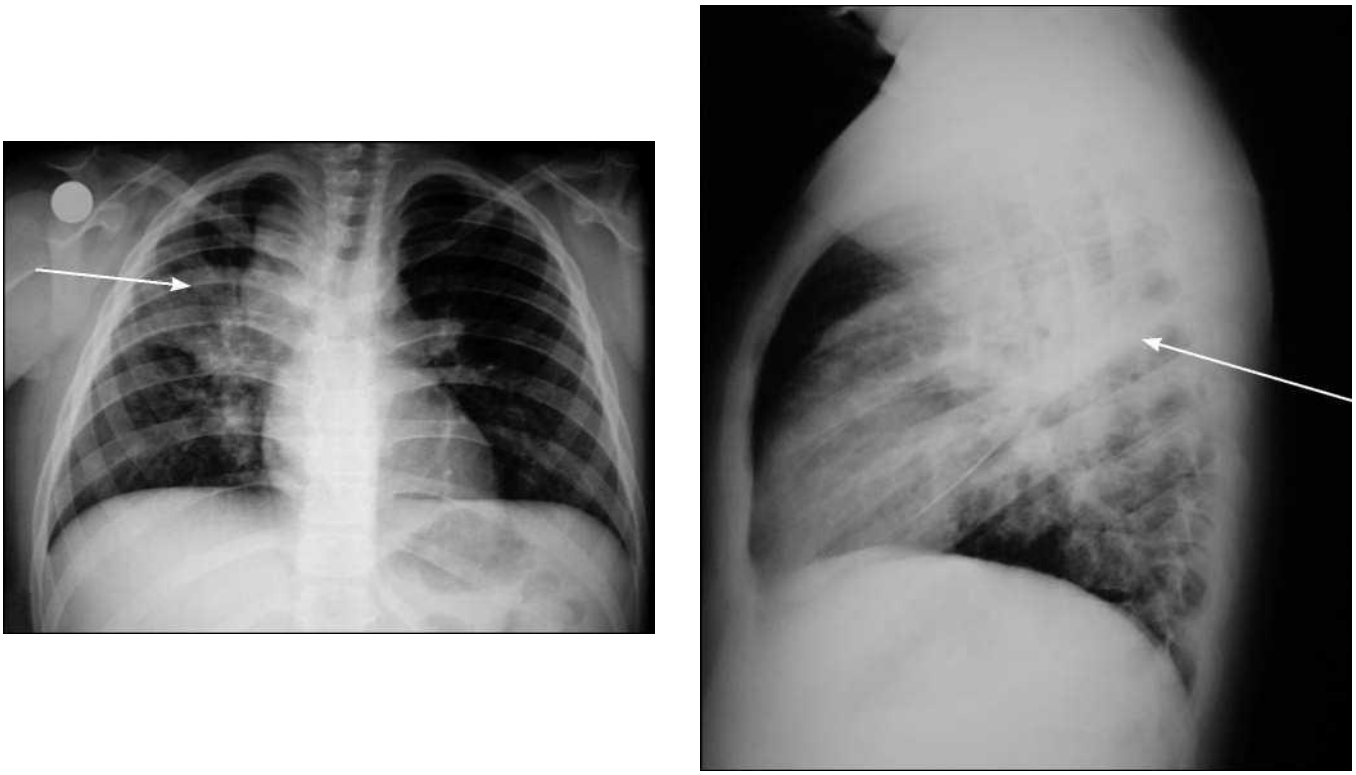


Fig. 68-42. Cazul 27. Pacient de sex masculin, în vârstă de 11 ani, cu tuse productivă și febră nocturnă, limfadenopatie supraclaviculară și pierdere în greutate, cu antecedente de trei luni. *A.* Examinare toracică care arată consolidare în regiunea anterioară dreaptă . Lărgire mediastinală, opacitate eterogenă în lobul superior drept, cu câteva bronhografii cu aer. *B.* Proiecție laterală a aceluiași pacient.

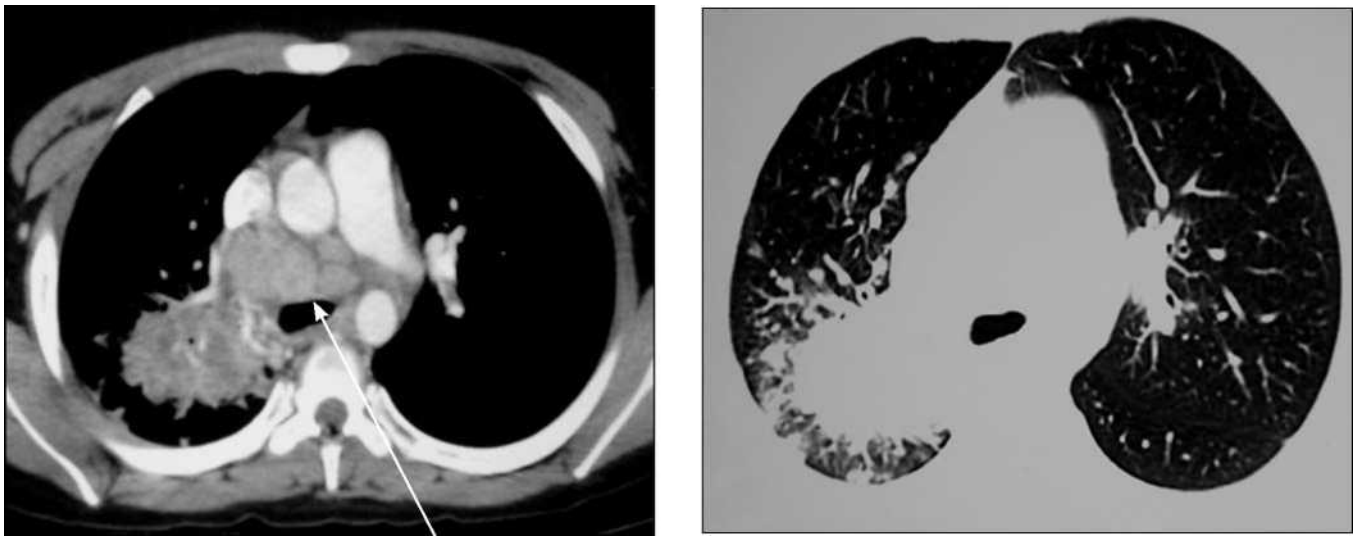


Fig. 68-43. Cazul 27. Limfom non-Hodgkin. Fereastra mediastinului prezintă un conglomerat ganglionar limfatic care comprimă bronhia principală dreaptă, provocând pneumonie postobstructivă.

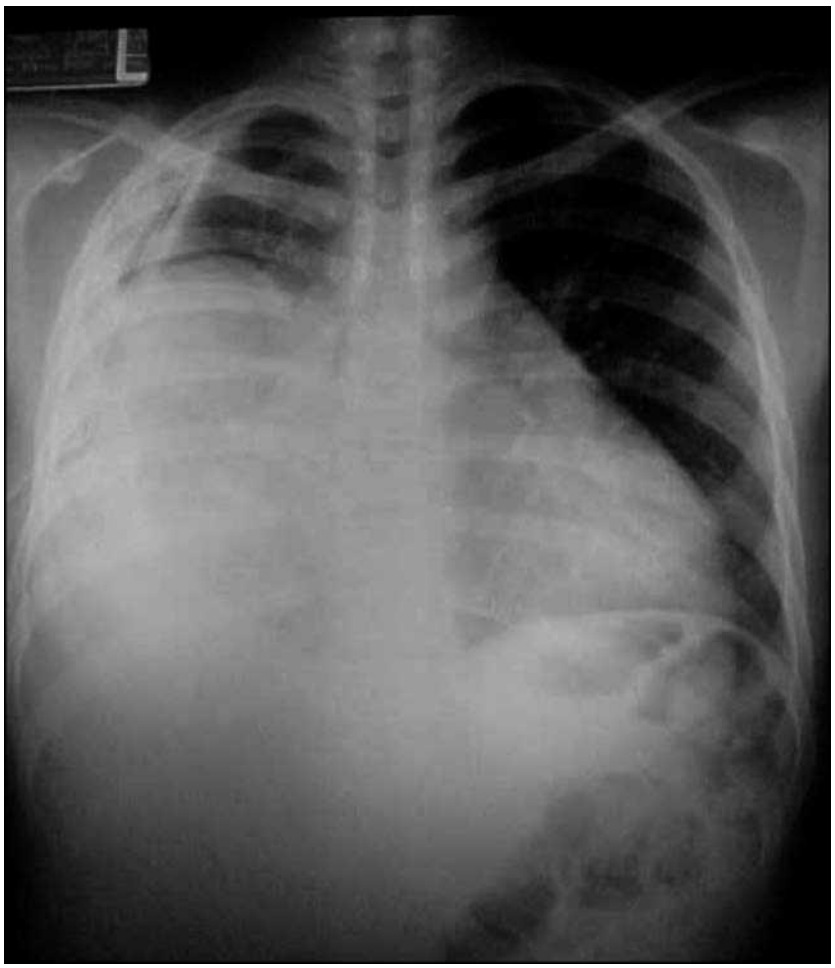


Fig. 68-44. Cazul 28. Pacient de sex masculin, în vârstă de 15 ani, cu empiem drept . Opacitate omogenă dreaptă din cauza revărsatului pleural, o complicație secundară unei tumori mediastinale.

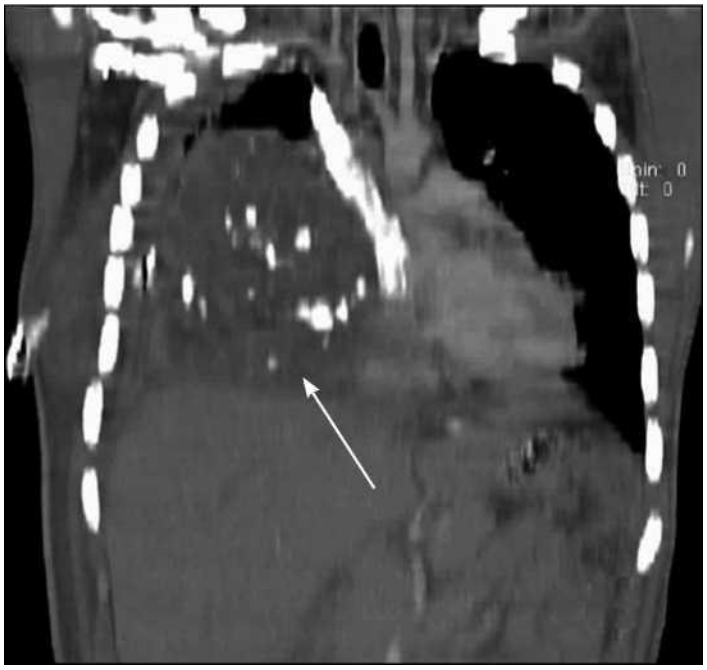


Fig. 68-45. Tumoră mediastinală de origine germinală: teratom matur. 1) Secțiune axială, fereastră pentru mediastin: tumoră eterogenă mare , cu densități de fluid, os și țesut moale. 2) Reconstrucție multiplanară a tumorii.

CAPÍTULO 69

Inmunoestimulantes y prevención de infecciones respiratorias recurrentes

Dra. Blanca Estela del Río Navarro / Dra. Esther Valencia Barajas

Contenido

- 1. Definiciones
- 2. Mecanismo de acción de los inmunoestimulantes
- 3. Productos derivados de bacterias
  - 3.1 Sustancias derivadas de los mamíferos
  - 3.2 Moléculas sintéticas
  - 3.3 Sustancias naturales
- 4. Epidemiología de las infecciones recurrentes de vías aéreas superiores
- 5. Eficacitatea clinică a imunostimulantelor în prevenirea infecțiilor acute recurente ale tractului respirator superior
- 6. Otras aplicaciones clínicas de los inmunoestimulantes
  - 6.1 Extractos purificados bacterianos en bronquitis crónica y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)
- 7. Limitaciones del uso actual de los inmunoestimulantes
- 8. Conclusiones
- Bibliografía

1. DEFINIȚII

Timp de decenii, medicii au căutat substanțe care pot influența răspunsurile imune ale proceselor patologice de natură foarte diversă, cu scopul de a modifica progresia acestora. Astfel, încă de la sfârșitul secolului al XIX-lea, Metchnikoff a sugerat că „stimularea nespecifică a celulelor fagocitare prin injectarea de substanțe inflamatorii aseptice ar putea crește rezistența pacienților la infecții". Ulterior, William B. Coley (1895) a utilizat un amestec de toxine bacteriene pentru a spori răspunsul imun la celulele tumorale la pacienți. La începutul secolului al XX-lea, s-a recunoscut că eficacitatea protectoare a vaccinurilor putea fi îmbunătățită prin adăugarea de substanțe adjuvante care stimulează nespecific răspunsurile umorale și celulare la antigene. De atunci, acest domeniu al medicinei s-a dezvoltat rapid, devenind cunoscut sub numele de imunofarmacologie.

Medicamentele *imunomodulatoare* sau *imunofarmacologice* includ atât medicamente care pot îmbunătăți sau întări răspunsul imun (infecții și cancer), cât și pe cele care urmăresc să îl diminueze sau să îl atenueze (autoimunitate, alergie).

Un *imunostimulant* (IS) este un compus capabil să producă o stare de imunitate nespecifică ce contribuie la o rezistență îmbunătățită la infecții sau tumori maligne. Adjuvanții se disting de IS prin faptul că însoțesc întotdeauna un antigen specific pentru a-i spori răspunsul imun. Principala diferență dintre un IS și un vaccin este că acesta din urmă produce un răspuns imun protector împotriva unui microorganism specific, care este inclus în formulare, fie ca microorganism întreg, fie ca subunitate sau particulă a acestuia, generând memorie prin apelarea la răspunsul imun specific sau dobândit. În schimb, IS evocă o amplificare nespecifică, diversă și non-memorială a sistemului imunitar; adică, ele potențează mecanismele înnăscute ale sistemului imunitar.

2. MECANISM DE ACȚIUNE DINTRE IMUNOSIMULANȚI

Infecțioasele (IS) constituie un grup de substanțe cu naturi chimice diverse; unele dintre ele au fost puțin studiate și, prin urmare, este dificil să se facă generalizări despre acest grup. În ciuda efectelor lor imunofarmacologice, IS s-au confruntat cu provocări de reglementare în unele țări din cauza problemelor de puritate, siguranță, efecte adverse și a lipsei de cunoștințe cuprinzătoare despre mecanismele lor de acțiune. În consecință, produsele aprobate în Statele Unite din 1914 au fost în cele din urmă retrase la sfârșitul anilor 1970 și sunt considerate acum medicamente imunologice învechite. Cu toate acestea, acestea au continuat să fie utilizate pe scară largă în Europa și în alte regiuni ale lumii. Pentru majoritatea IS, mecanismul de acțiune este încă

doar incomplet înțeles. Dar, pentru claritate, este util să le clasificăm în funcție de natura lor chimică (Tabelul 69-1).

3. DERIVAȚI BACTERIANI

Majoritatea imunosupresoarelor (IS) utilizate în prezent în prevenirea infecțiilor acute recurente ale tractului respirator superior (RURT) constau din bacterii sau produse derivate din acestea (de exemplu, glicoproteine sau fragmente ribozomale ale diferiților agenți patogeni respiratori). Utilizarea lor sub formă bacteriană întreagă datează din 1937, când proprietățile imunostimulatoare ale bacilului tuberculos au condus la dezvoltarea adjuvantului complet Freund, un agent puternic utilizat acum doar la animalele de laborator datorită numeroaselor sale efecte adverse. OM-85 BV este unul dintre cele mai cunoscute IS bacteriene, fiind dezvoltat în Elveția, înregistrat în 1979 și utilizat și evaluat timp de peste 20 de ani în peste 30 de țări din Europa, Orientul Mijlociu și cele două Americi.

OM-85 constă dintr-un lizat liofilizat de fracțiuni din opt tulpini bacteriene asociate în mod obișnuit cu infecțiile respiratorii asociate streptococicului (SARI). Se pare că acționează asupra macrofagelor de șobolan și a celulelor monocitare prin creșterea calciului intracelular, a proteinei 7815 reglate de glucoză și a elementului de răspuns seric *c* - fos/proteină. Acești mesageri secundari induc expresia interleukinelor proinflamatorii IL-1α, IL-6, IL-8 și TNF-α. Alți cercetători au raportat că OM-85 BV induce oxid nitric și radicali de oxigen în celulele fagocitare. De asemenea, au fost demonstrate o expresie crescută a moleculelor de adeziune și efecte costimulatoare asupra celulelor fagocitare și dendritice. La oamenii tratați cu OM-85 BV, s-au demonstrat îmbunătățiri ale răspunsurilor imune celulare, cu creșteri atât ale IgA secretorii, cât și ale celui seric, precum și creșteri ale IgG și IgM serice.

Produsul D53 este compus din fracții ribozomale din patru tulpini bacteriene *(K. pneumoniae, S. pneumoniae, S. pyogenes* și *H. influenzae)* asociate cu infecții ale tractului respirator superior (URTI) și fracții de membrană proteoglicanică din una dintre acestea *(Klebsiella pneumoniae)*. S-a postulat că unele componente bacteriene selectate sunt mai imunogene și acționează prin stimularea sistemului imunitar mucosal prin creșterea IgA specific în salivă și secreții. În plus, s-a sugerat că D53 stimulează răspunsuri imune nespecifice prin stimularea policlonală a limfocitelor B și T, activarea celulelor polimorfonucleare, a celulelor dendritice și a macrofagelor prin fagocitoză, stimularea celulelor NK și stimularea producției de interferon gamma și interferon de clasa I (viral). O limitare majoră este mecanismul său molecular necunoscut, care ar putea explica diversele efecte asupra sistemului imunitar.

3.1 Substanțe derivate de la mamifere

Inhibitorii bazați pe extracte timice nu au fost bine caracterizați , dar efectul lor pare să rezide în stimularea preferențială a celulelor T. Organizația Mondială a Sănătății a recomandat utilizarea extractelor timice din cauza riscului de encefalită spongiformă. Timomodulina și timostimulina, extracte purificate de timus bovin sau de vițel, aparțin acestui grup și au fost utilizate pe scară largă în scopuri clinice în Italia.

Factorul de transfer este un material dializabil, extras de obicei din celulele limfoide ale oamenilor și ale altor animale. Utilizarea sa datează din experimentele care au implicat transferul hipersensibilității cutanate întârziate la tuberculină între oameni, dezvoltate de H.S. Lawrence în 1955. De atunci, experimentele efectuate atât pe modele animale, cât și studiile clinice efectuate pe oameni au documentat faptul că factorul de transfer pare să restabilească expresia citokinelor de tip TH1 , TNF-α și interferon-γ. Cu toate acestea, s-au înregistrat puține progrese în elucidarea mecanismului său molecular de acțiune și, deși utilizarea sa este raportată în infecțiile virale recurente (herpes simplex și varicelo-zoster), patologiile cauzate de microorganisme intracelulare , infecțiile pediatrice cauzate de bacterii piogene și ca adjuvant în unele tipuri de cancer și SIDA, puține studii clarifică mecanismul său de acțiune.

3.2 Molecule sintetice

Tetramizolul și izomerul său levorotator, levamisolul, sunt cunoscuți de mulți ani pentru efectul lor antihelmintic pronunțat. Cu toate acestea, în 1971 s-a observat că acestea pot spori răspunsul imun al vaccinului împotriva brucelozei, adică pot acționa ca adjuvanți.

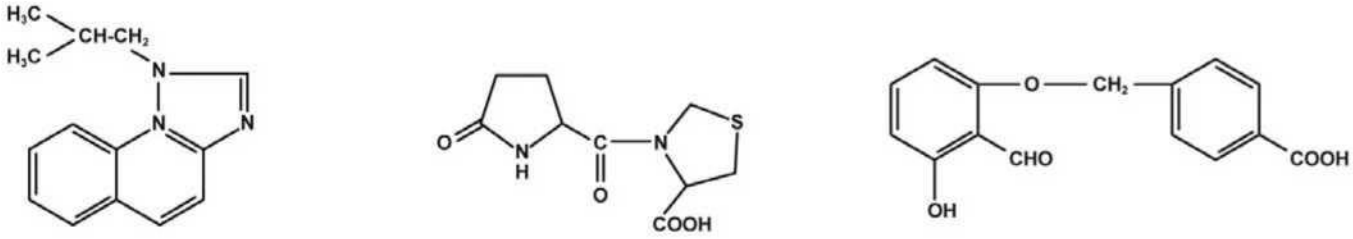
Modul în care acționează nu este bine înțeles, dar se pare că stimulează imunitatea celulară prin îmbunătățirea proliferării celulelor T induse de antigen și mitogen.

Administrația pentru Alimente și Medicamente din SUA a aprobat utilizarea levamisolului în combinație cu 5-fluorouracil ca terapie standard pentru carcinomul de colon în stadiul C (clasificarea Duke). Utilizarea sa trebuie restricționată din cauza riscului de agranulocitoză. Pidotimodul este un alt compus imidazolic care acționează prin creșterea imunității celulare. Imiquimodul și resimiquimodul, care sunt, de asemenea, compuși imidazolici, par să acționeze prin intermediul receptorilor Toll-like (TLR) 7 și 8 (Fig. 69-1).

Alte molecule sintetice fără legătură cu imidazolii, cum ar fi tucaresolul, s-au dovedit a fi molecule formatoare de baze Schiff, care pot înlocui donorii fiziologici de grupări carbonil (exprimați constitutiv pe celulele prezentatoare de antigen) și astfel interacționează cu grupările amino ale receptorului celulelor T, furnizând un semnal costimulator pentru limfocite.

Tabelul 69-1. Cele mai frecvente imunostimulante pentru prevenirea infecțiilor respiratorii acute

Denumire comercială	*Denumire comună*	*Ingredient activ*
Derivați bacterieni		
1RS 19	Nu este disponibil	Lizate bacteriene
Biostim	RU41740	Glicoproteinele și membranele *Klebsiella pneumoniae*
Bronho-vaxon	OM-85	Lizate bacteriene liofilizate
Ismigen	Nu este disponibil	Lizate bacteriene
Lantigen B	Nu este disponibil	Antigene bacteriene
Luivac	LW50020	Antigen bacterian
Munostim	Nu este disponibil	Lizate și corpuri bacteriene
Nu este disponibil	SLO4	Extracte bacteriene
Passpat	LW50020	Amestec autolizat de antigene bacteriene pentru administrare parenterală
Pulmotabs	Nu este disponibil	Lizate bacteriene
Pulmonarom	Nu este disponibil	Lizate bacteriene
Ribovac, Ribomunyl, Imunocytal	D53	Proteoglicani *K. pneumoniae* plus ribozomi bacterieni
Imunoferon, Imunol	AM3	Glicofosfopeptidă
Substanțe derivate de la mamifere		
Leucotropină, leucogen	Timomodulină	Extract timic
Transfer	Factorul de transfer	Extract de leucocite dializabile
Molecule sintetice		
Adimod	Pidotimod	Pidotimod
Decaris	Levamisol	Levamisol
Substanțe naturale		
Echinacea	*Echinacea purpurea*	Extract de *Echinacea purpurea*
Umckaloabo	*Pelargonium sidoides*	Extract alcoolic din rădăcină de *Pelargonium sidoides*



Imiquimod Pidotimod Tucaresol (înlocuit cu benzaldehidă)

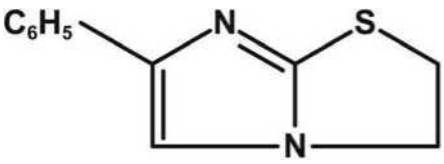
Fig. 69-1. Imiquimod, pidotimod și tucarezol.

transportul de Na^+ și K^+ și fosforilarea consecventă a proteinelor de semnalizare cheie. Tucaresolul promovează răspunsurile celulelor T CD4 prin producerea selectivă de citokine cu profil Th-1 și activarea celulelor T CD8 citotoxice împotriva antigenelor virale (Fig. 69-2).

3.3 Substanțe naturale

Rădăcinile de *Echinacea angustifolia* au fost folosite inițial de nativii americani pentru a trata o varietate de infecții și răni. La sfârșitul secolului al XIX-lea, utilizarea sa ca remediu pentru răceala comună a devenit populară în Statele Unite, iar interesul a reînnoit a apărut din 1994, anul în care utilizarea medicamentelor din plante a fost liberalizată. Foarte puține studii bine concepute au evaluat utilitatea *Echinaceei* în prevenirea răcelii comune și a infecțiilor recurente. R.B. Turner și colegii săi au efectuat un studiu de profilaxie împotriva infecției cu rinovirus folosind trei preparate *de Echinacea* comparativ cu un placebo la 437 de voluntari sănătoși. Nu a fost demonstrat niciun efect semnificativ cu niciunul dintre extractele utilizate. Rezultate similare au fost raportate într-o analiză a medicinei complementare și alternative pentru infecțiile tractului respirator superior la copii. *Echinacea* nu a redus durata sau severitatea infecțiilor tractului respirator superior. De asemenea, nu există studii legate de mecanismele de acțiune postulate ale acestor substanțe. Prin urmare, dovezile actuale sugerează că aceste produse nu ar trebui considerate substanțe terapeutice, din punctul de vedere al acțiunii lor imunologice.

Unul dintre mecanismele potențiale de acțiune ale imunoglobulinelor (IG), care se dovedește promițător în explicarea mai multor efecte imunologice ale acestora, este interacțiunea lor cu receptorii de tip Toll (TLR). Aceste molecule aparțin familiei receptorilor de recunoaștere a tiparelor (PRR), care recunosc colectiv lipide, carbohidrați, peptide și acizii nucleici, care sunt utilizați pe scară largă în imunoglobuline.



Levamisol

Fig. 69-2. Levamisol.

sunt exprimate de diferite grupuri de microorganisme, inclusiv - virusuri și bacterii. TLR-urile sunt o familie de cel puțin 12 proteine membranare care declanșează răspunsuri imune înnăscute prin intermediul căilor de semnalizare dependente de factorul nuclear-kκB (NF-κB) și factorul de reglare IFN (IRF) (Tabelul 69-2).

În cele din urmă, activarea lor induce producția de citokine și activarea celulară. Studii recente au arătat că diferite tipuri de TLR par să acționeze cooperativ; adică, magnitudinea și calitatea răspunsurilor imune depind de distribuția acestor receptori pe celulele sistemului imunitar înnăscut. De exemplu, *Mycobacterium t* exprimă liganzi pentru TLR2, TLR4 și TLR9. Această cale de cercetare abia începe să fie înțeleasă și a fost puțin studiată în ceea ce privește interacțiunea sa cu imunosupresoarele (IS). Mecanismul cooperativ al TLR explică probabil, cel puțin parțial, faptul demonstrat în studiile clinice că IS bacterian poate reduce, de asemenea, frecvența infecțiilor respiratorii virale. Una dintre componentele D53 a fost izolată: proteina A a membranei externe a *K. pneumoniae* (KpOmpA). Această fracțiune a fost descrisă ca un stimulator puternic al TLR4 și TLR2. Prin urmare, dacă acest ultim receptor este stimulat, teoretic este declanșată producția de IFN de clasa I (interferon viral) de către celulele prezentatoare de antigen, astfel încât stimularea cu produse bacteriene induce, de asemenea, un răspuns imun la virusuri.

În general, imunoglobulinele (IS) reprezintă un grup foarte eterogen de substanțe cu proprietăți care afectează sistemul imunitar, majoritatea fiind studiate incomplet în raport cu mecanismele lor moleculare de acțiune. Sunt necesare cercetări suplimentare în acest domeniu, având în vedere potențialele beneficii semnificative pe care le pot oferi în tratamentul diferitelor boli.

4. EPIDEMIOLOGIA INFECȚIILOR RECURENTE ALE CĂILOR RESPIRATORII SUPERIOARE

Infecțiile respiratorii acute (IRA) continuă să reprezinte o povară semnificativă pentru sănătate și economie la nivel mondial. Potrivit Organizației Mondiale a Sănătății (OMS), IRA sunt principala cauză de morbiditate, reprezentând 20% din vizitele medicale, 30% din zilele de muncă pierdute și 75% din prescripțiile de antibiotice. La copii, IRA sunt responsabile pentru majoritatea zilelor de concediu medical de la școală și pentru absenteismul părinților de la locul de muncă.

Tabelul 69-2. Receptori de tip Toll (TLR) și liganzii acestora

Receptor	*Ligand asociat cu agentul patogen sau model molecular (PAMP)*
TLR 1	Lipoproteine triacil
TLR 2	Lipoproteine; peptidoglicani gram-pozitivi; acizi lipoteichoici; ciuperci; zimosan
TLR 3	ARN bicatenar (așa cum se găsește la anumite virusuri)
TLR 4	LPS (endotoxine)
TLR 5	Flagelină
TLR 6	Lipoproteine diacil, peptidoglicani
TLR 7	Compuși sintetici mici, ARN monocatenar
TLR 8	Compuși sintetici mici, ARN monocatenar
TLR 9	ADN CpG nemetilat
TLR 10	Un străin
TLR 11	Proteine exprimate de diverse protozoare infecțioase

Conform Studiului Național privind Sănătatea și Nutriția (ENSANUT) din Mexic din 2006, procesele infecțioase , inclusiv infecțiile respiratorii și ale căilor respiratorii (IRR) și bolile diareice, rămân principala cauză de morbiditate și consultații medicale, în ciuda eforturilor depuse de unitățile sanitare relevante. Aceeași publicație subliniază faptul că prevalența generală a IRR la copiii sub 10 ani a fost de 42,7%. Unul din doi copii sub un an are o IRR, iar frecvența acesteia scade odată cu vârsta. Cu toate acestea, chiar și la vârsta de nouă ani, o treime dintre copii sunt afectați de aceste boli. Fără îndoială, condițiile epidemiologice din Mexic nu sunt semnificativ diferite de cele din majoritatea Americii Latine.

În ceea ce privește frecvența „obișnuită" a IAVR (implicarea în comportamentul de urgență în viața reală), studiile privind sănătatea comunitară din țările dezvoltate au furnizat informații de bază. În studiul realizat în Tecumseh, Michigan, incidența anuală a IAVR per persoană, între 1965 și 1971, a fost de 6,1% la copiii cu vârsta sub un an, scăzând treptat în anii următori la 2,7% la copiii cu vârsta cuprinsă între 10 și 14 ani (Tabelul 69-3).

Studiul BOSTID a fost realizat în mai multe țări în curs de dezvoltare (Africa, Asia și America Latină) și a inclus copii cu vârsta cuprinsă între 0 și 59 de luni din șase studii comunitare. Incidența raportată a variat între 12,7 și 16.8 IAVR la 100 copii/săptămână, iar incidența IAVR scăzută a fost de 0,2 până la 0,4 la 100 copii/săptămână.

În Mexic, copiii îngrijiți acasă au avut 6 infecții respiratorii (IRR) pe an, cu o medie de 40 de zile de concediu medical pe an, în timp ce copiii care beneficiază de creșe au avut 14 IRR pe an și o medie de 74 de zile de concediu medical. Un alt studiu a constatat că incidența IRR la copiii mexicani care frecventează creșele a fost de 10,3 per copil pe an. Aceste cifre evidențiază importanța contactului strâns cu semenii în frecvența „așteptată" a IRR în copilărie. După cum se va discuta mai târziu, acest context este relevant pentru luarea în considerare a stării imune a fiecărui individ și a eficacității potențiale a imunostimulantelor ca instrument de intervenție terapeutică.

Nu există o definiție consensuală pentru infecțiile acute recurente ale tractului respirator superior (IRAS); cu toate acestea, în cazul otitei medii, un standard de referință pentru „recurență" este de trei episoade în șase luni sau patru evenimente în ultimele 12 luni. În schimb, rinita infecțioasă recurentă a fost definită în mod obișnuit ca mai mult de cinci episoade pe an, iar faringita sau amigdalita recurentă ca mai mult de trei episoade în ultimele 12 luni. Trebuie subliniat faptul că aceste definiții depind de circumstanțe individuale; prin urmare, judecata clinică a medicului este de o importanță capitală.

Tabelul 69-3. Incidența IAVR pe grupe de vârstă conform studiului Tecumseh

Prima fază (1965-1971) [a] până la		2a. faza (1965-1971 și 1976-1981) [b]	
IAVR/an/persoană	Grupă de vârstă	IAVR/an/persoană	Grupă de vârstă

[a] Perioadă totală de șase ani. Monto și Ulman (1974). [b] Perioadă totală de 11 ani. Monto și Sullivan (1993).

Virusurile sunt, fără îndoială, principalii agenți etiologici asociați cu infecțiile căilor respiratorii (IAA), atât în comunitate, cât și în creșe. Cele mai frecvent izolate virusuri sunt rinovirusul, virusul sincițial respirator, virusul paragripal și adenovirusul. Bacteriile pot fi, de asemenea, asociate cu IAA și includ *Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis, Klebsiella pneumoniae* și *S. pyogenes.* Până la 50% dintre copiii spitalizați cu IAA de origine bacteriană dovedită - prezintă dovezi de IAA virală concomitentă sau recentă. Deteriorarea virală a celulelor epiteliale ale căilor respiratorii poate crește aderența bacteriană și poate duce la o infecție bacteriană suprapusă.

Având în vedere impactul major al infecțiilor respiratorii acute (ARI) asupra sănătății copiilor, în special în țările în curs de dezvoltare, utilizarea imunoterapiei în prevenirea ARI este o intervenție potențial extrem de relevantă și, prin urmare, dovezile găsite în studiile clinice ar trebui cunoscute.

5. Eficacitatea clinică a imunostimulantelor în prevenirea infecțiilor acute recurente ale tractului respirator superior

Principalele măsuri de prevenire a dizabilității și a decesului - legate de infecțiile respiratorii (IRR) constau în prevenirea și tratamentul precoce cu antibiotice, atunci când este justificat în mod corespunzător. Măsurile preventive nespecifice includ corticosteroizii inhalatori (CIS). Toți producătorii de CSI susțin că produsele lor sunt eficiente; din păcate, majoritatea nu dispun de studii randomizate, controlate cu placebo, care să demonstreze acest lucru. În ultimii ani, au fost efectuate mai multe revizuiri sistematice și meta-analize pentru a determina eficacitatea lor în prevenirea IRR la copii. Prima dintre acestea a fost realizată în 2001 de Berber și colab. Această publicație a încercat să colecteze și să combine rezultatele studiilor clinice randomizate, controlate cu placebo, privind prevenirea infecțiilor respiratorii cu utilizarea CSI. Datele au fost obținute de la Medline, EMBASE și Cochrane Registry Group for Acute Respiratory Infections. Numărul de IRR a fost înregistrat ca medie și deviație standard (DS) atât pentru grupul placebo, cât și pentru cel de tratament. Au fost găsite douăzeci și șapte de studii controlate (D53: n = 2, LW50020: n = 2, OM-85 BV: n = 9, pidotimod: n = 6, RU41741: n = 4 și timomodulină: n = 4). Cu toate acestea, doar 20 de studii au raportat numărul de ARVC-uri, dintre care doar 16 au raportat date în termeni de medie și deviație standard. Rezultatul fiecărui studiu a fost exprimat ca valoare procentuală în comparație cu grupul placebo, considerat ca 100%. Efectul general al ISRS asupra prevenirii ARVC a fost de -42,6% (IÎ 95%: -45,2%, -40,1%), ceea ce înseamnă că grupul de tratament activ a avut o incidență cu 60% mai mică a ARVC comparativ cu grupul placebo. Calitatea majorității studiilor a fost scăzută, dar cele cu scoruri Jadad mai mari au demonstrat o eficacitate mai mare.

Într-o meta-analiză comparativă realizată de De la Torre și colab., au fost incluși cei mai reprezentativi și disponibili comercial inhibitori simplificați (IS) pentru tratamentul regurgitării respiratorii (RR) la copii. Studiul a evaluat efectul ca reducere totală a numărului de RR și reducerea procentuală, considerând numărul mediu de RR în grupul placebo ca fiind de 100%. Au fost luate în considerare doar studiile cu durata mai mare de trei luni, iar efectul a fost proporționalizat pe parcursul a șase luni. IS-urile incluse au fost D53, OM-85 BV, pidotimod și RU41740; restul nu au avut referințe la studii randomizate, controlate cu placebo. Efectele fiecărui IS sunt incluse în Tabelul 69-4. D53 și OM-85 BV au demonstrat eficacitate, atât în ceea ce privește numărul, cât și procentul de RR.

Tabelul 69-4. Efectul clinic al IS ca diferență netă în incidența IAVR (interval de încredere) comparativ cu numărul mediu de incidențe IAVR în grupul placebo, considerat ca fiind 100%

	Numărul de IAVR (IC 95%)	*Procentul de IAVR (IC 95 %)*
D53	-0,92 (-1,46, -0,39)*	-31,86 (-34,32, -29,40)*
OM-85 BV	-1,20 (-1,70, -0,69)*	-39,28 (-52,58, -25,98)*
RU41740	-0,81 (-2,24, +0,62)	-27,60 (-73,88, +18,69)
Pidotimod	-0,82 (-1,84, +0,21)	-31,26 (-42,51, -20,01)*

* P < 0,05.

IAVR, în timp ce pidotimod a fost eficient doar în procentul de IAVR.

O analiză sistematică Cochrane privind utilizarea imunosupresoarelor (IS) pentru prevenirea infecțiilor respiratorii (IRR) a luat în considerare doar studii randomizate, controlate cu placebo sau *cvasi-* randomizate. Au fost incluse toate clasele de IS la pacienți cu vârsta cuprinsă între șase luni și 18 ani. Studiile care au inclus pacienți cu astm, alergii sau boli cronice au fost excluse. A fost acceptată o definiție largă a IRR, incluzând răceala comună, gripa, amigdalita , faringita, bronșita și otita medie.

Toate studiile, cu excepția celor privind *Echinacea,* au luat în considerare un istoric de infecții respiratorii recurente (IRR) în criteriile de includere. Au fost găsite cincizeci și opt de studii clinice controlate cu placebo; cu toate acestea, doar 34 (*n* = 3.788 de participanți) dintre acestea au raportat incidența medie și deviația standard (DS) a infecțiilor respiratorii sau au furnizat date din care să se calculeze. Pentru a facilita meta-analiza datelor măsurate pe o scală continuă, au fost raportate diferențele medii ponderate (DMP) și intervalele de încredere de 95%.

Rezultatele au arătat că 23 din cele 34 de studii au demonstrat o reducere a IAVR, atât în ceea ce privește numărul total de evenimente IAVR, cât și reducerea procentuală a evenimentelor IAVR (considerând numărul mediu de evenimente IAVR în grupul placebo ca fiind 100%). Utilizarea IS a redus numărul total de evenimente IAVR (PPD -1,27; IÎ 95% -1,58 până la -0,97) și a dus la o modificare procentuală a frecvenței EVENIMENTELOR IAVR (PPD -39,68%; IÎ 95% -47,27% până la -32,09%). Cu toate acestea, din cauza calității slabe a studiilor incluse (în ceea ce privește designul lor metodologic), rezultatele raportate pot reprezenta o supraestimare a efectului real al IS.

Cu toate acestea, atunci când au fost selectate doar studiile IS bacteriale (în special cele cu D53 și OM-85 BV), eterogenitatea studiilor a fost considerată acceptabilă.

În ceea ce privește evenimentele adverse legate de IS, doar 20 de studii au furnizat date într-un format adecvat pentru includerea în meta-analiză. Nu s-a constatat nicio diferență semnificativă statistic în ceea ce privește evenimentele adverse atunci când IS a fost comparat *cu* placebo; cele mai frecvent raportate evenimente adverse au fost disconfortul gastrointestinal (greață, vărsături , disconfort abdominal și diaree) și afecțiunile cutanate (erupție cutanată tranzitorie, urticarie și prurit).

Un aspect evident și de mare relevanță în meta-analiză este faptul că IS nu s-au dovedit a fi eficiente în prevenirea unui IAVR, dar au fost eficiente în prevenirea IARVR (adică a două sau trei evenimente infecțioase).

Cele de mai sus subliniază faptul că imunosupresoarele (IS) sunt benefice doar pentru persoanele cu infecții mai frecvente decât pentru persoanele de aceeași vârstă din același mediu. Cu alte cuvinte, niciun medicament sau IS nu poate „îmbunătăți" copiii dincolo de ceea ce este așteptat pentru vârsta și mediul lor. Prin urmare, utilizarea unui IS trebuie luată în considerare doar după o evaluare atentă de către medicul curant.

6. ALTE APLICAȚII CLINICE DINTRE IMUNOSIMULANȚI

6.1 Extracte bacteriene purificate în bronșita cronică și boala pulmonară obstructivă cronică (BPOC)

Exacerbările acute ale simptomelor respiratorii sunt o complicație frecventă la pacienții cu BPOC și sunt asociate cu morbiditate, mortalitate și costuri medicale semnificative. Încă de la începutul anilor 1970, a fost efectuată o revizuire sistematică a studiilor clinice randomizate controlate bazate pe utilizarea extractelor bacteriene liofilizate orale. Au fost găsite treisprezece studii (*n* = 1.971 de pacienți) cu o metodologie adecvată pentru includere , deși majoritatea au fost de calitate slabă. Aceste studii au demonstrat că extractele bacteriene ameliorează simptomele și scurtează durata exacerbărilor la pacienții cu bronșită cronică și BPOC, dar nu au existat suficiente dovezi care să sugereze că acestea previn exacerbările.

7. LIMITĂRI ALE UTILIZĂRII ACTUALE A IMUNOSITULANȚELOR

Sunt necesare studii dublu-orb, controlate cu placebo, cu un design metodologic de calitate, care să compare IS cu placebo, pentru a determina mai precis care dintre ele au eficacitate clinică semnificativă.

Farmacocinetica acestor medicamente a fost puțin studiată și nu se cunoaște dacă există diferențe semnificative în efectul lor, în funcție de calea de prezentare, cum ar fi pulbere liofilizată, fiole cu conținut lichid sau pentru administrare parenterală, sau de interacțiunea cu medicamente sau alimente etc.

Studiile comparative ale IS trebuie dezvoltate în funcție de natura lor, adică pentru a echivala derivații produselor bacteriene cu compușii sintetici și alții.

Deoarece majoritatea infecțiilor respiratorii din copilărie

sunt de etiologie virală, este necesar să se demonstreze în mod concludent eficacitatea imunosupresoarelor în reducerea acestora; chiar dacă imunosupresoarele sunt de natură bacteriană, dovezile disponibile, deși rare, par să confirme acest fapt.

Au fost găsite foarte puține dovezi cu privire la rolul IS în prevenirea infecțiilor recurente la populația adultă fără un proces cronic al căilor respiratorii (de exemplu, BPOC sau bronșită cronică), așa că sunt necesare studii pentru a clarifica acest aspect.

8. CONCLUZII

Inhibitorii sunt un grup extrem de eterogen de substanțe, în funcție de natura lor chimică, care au un anumit efect asupra sistemului imunitar. Dintre acestea, grupul cel mai bine studiat până în prezent este cel al derivaților bacterieni.

Inhalanții au demonstrat că reduc semnificativ numărul de infecții respiratorii la populația pediatrică cu infecții virale respiratorii acute (IVAR). Cu toate acestea, studiile disponibile până în prezent sunt de calitate slabă, rezultând o recomandare slabă. Sunt necesare studii metodologice de înaltă calitate pentru a obține date mai concludente.

IS care își demonstrează eficacitatea în ceea ce privește reducerea , atât în numărul absolut, cât și în procentul așteptat, sunt OM-85 BV, D53 și parțial pidotimod (scădere semnificativă în procent, dar nu în numărul absolut al infecțiilor tractului respirator superior).

Alte utilizări clinice ale IS includ reducerea severității exacerbărilor respiratorii la pacienții cu bronșită cronică și BPOC.

Profilul de siguranță al acestor produse este foarte bun, deoarece nu s-au demonstrat diferențe în raport cu placebo , iar evenimentele raportate ocazional constau în disconfort gastrointestinal și dermatologic.

LITERATURĂ

Berber A, Del Rio Navarro B. Compilare și meta-analiză a studiilor clinice randomizate, controlate cu placebo, privind prevenirea infecțiilor tractului respirator la copii utilizând imunostimulante. *J Invest Allergol Clin Immunol,* 2001;11(4):235-246.

Bousquet J, Fiocchi A. Prevenirea infecțiilor recurente ale tractului respirator la copii utilizând un agent imunoterapeutic ribozomal. *Pediatric Drugs,* 2006;8(4):235-243.

Carr RR, Nahata Milap C. Medicină complementară și alternativă pentru infecțiile tractului respirator superior la copii. *Amer J Health-System Pharmacy ,* 2006;63(1):33-39.

De la Torre González C, *și colab.* Meta-analiză comparativă a imunostimulanților utilizați în pediatrie în Mexic. *Revista Alergia México,* 2005;52(1):25-38.

De Martino M, Balloti S. Copilul cu infecții respiratorii recurente: normal sau nu? *Pediat Allergy Immunol,* 2007;18 (supliment 18):13-18.

Del Rio Navarro BE *și colab* . Imunostimulante pentru prevenirea infecțiilor tractului respirator la copii (recenzie). *Baza de date Cochrane de recenzii sistematice,* 2006; Numărul 4, Art: CD004974.

Del Rio Navarro BE *și colab.* Imunostimulante în prevenirea infecțiilor respiratorii. *Int JBiotechnol,* 2007;9:3-4.

Estrada Parra S, Chavez Sanchez R, *și alții.* Imunoterapia cu factor de transfer a Herpes Simplexului recurent de tip I. *Archives of Medical Research,* 1995;26:S87-S92.

Flores-Hernandez S, *și alții.* Centrul de zi ca factor de risc pentru infecțiile respiratorii acute. *Arch Med Research,* 1999;30(3):216-223.

Grabenstein JD. Immunofacts. Fapte și comparații editat, 2007:1122.

Hament JM *și colab*. Infecție virală respiratorie predispozantă pentru boli bacteriene : o trecere în revistă concisă. *FEMS Immunol Med Microbiol,* 1999;26(3-4): 189-95.

Nandi-Lozano E, *et al.* Infecții respiratorii acute la copiii care frecventează un centru de zi pentru copii. *Salud Pública de México,* 2002;44(3):201-206.

Olaiz-Fernández G, *și colab.* Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública.

Portales P, Clot J. Imunostimulantele revizuite, cu accent pe farmacologia ribomunilului. *Biodrugs,* 2006;20(2):81-84.

Quezada A, *și colab*. Efectul lizatului de antigen bacterian asupra nivelurilor de IgG și IgA la copiii cu infecții recurente și hipogamaglobulinemie. *In vest Allergol Clin Immunol,* 1999;9(3):178-182.

Rhodes J, *et al.* Potențarea terapeutică a sistemului imunitar prin medicamente co-stimulatoare formatoare de baze Schiff. *Nature,* 1995;377:71-75.

Spicek R, *și alții.* Maturarea celulelor dendritice prin imunomodulatori bacterieni . *Vaccine* , 2004;22:2761-8.

Steurer-Stey C, *și alții.* Extracte bacteriene purificate orale în bronșita cronică și BPOC (revizuire sistematică). *Chest,* 2004;126:1645-1655.

Strassels SA *și colab.* Costurile tratării BPOC în Statele Unite. *Chest,* 2001;119:344-352.

Talmadge JE. Imunofarmacologia modificatorilor de răspuns biologic. En: Sen Gupta PC (ed.). Imunologie clinică. Ediția 1. Nueva Delhi: Oxford University Press, 2003:1369-1402.

Trinchieri G, Sher A. Cooperarea semnalelor receptorilor de tip Toll în apărarea înnăscută a sistemului imunitar. *Nature Immunol Rev,* 2007;7:179-190.

Turner RB *și colab*. O evaluare a *Echinacea angustifolia* în infecțiile experimentale cu rinovirus. *New Engl J Med,* 2005;353(4):341-348.

Comentariu Viza D.: Întâlnirea Factorilor de Transfer de la Monterrey. *Scientist,* 1999;13(11):12.

Organizația Mondială a Sănătății 2005. Fișă informativă 113. Encefalopatia spongiformă bovină. Disponibilă la: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs113/en/print.html .

CAPÍTULO 70

Terapia respiratorie en pacienti cu infecție

Dr. Ofelia Pérez Pacheco / Dr. Francisco Javier Ávila Cortés / Dr. Ulises Reyes Gómez

Conținut

- 1. Istorie
- 2. Definiţie
- 3. Sinonimie
- 4. Epidemiologie
- 5. Fiziologie
- 6. Fiziopatologie
- 7. Clasificarea nebulizatoare
  - 7.1 Nebulizatoare cu jet (anvelope)
  - 7.2 Nebulizator cu rezervor sau al rezervor mare
  - 7.3 Nebulizatoare ultrasunete
  - 7.4 Inhalatoare cu doză dublă măsură de propulsor în propulsor (IDMP)
  - 7,5 Distanțiere
  - 7.6 Camere aeriene
  - 7.7 Inhalatoare de caracatiță uscat (IPS)
  - 7,8 Contraindicații
- 8. Complicații
  - 8.1 Limitările terapie cu aerosoli
  - 8.2 Instrucţiuni
- 9. Prevenirea
- 10. Controlul de infecții
- 11. Tratament
  - 11.1 Bronhodilatatoare
  - 11.2 Aminofilină
  - 11.3 Furosemid
  - 11.4 Antiinflamator
  - 11,5 Adrenalină (epinefrină)
  - 11.6 Eliminare de secreții
  - 11.7 N-acetilcisteină
  - 11.8 DNază alfa recombinant uman
  - 11.9 Bicarbonat sodiu
  - 11.10 Etanol (vodcă)
  - 11.11 Pentamidină
  - 11.12 Tobramicină
  - 11.13 Cromoglicat sodiu
  - 11.14 Lidocaină nebulizat
  - 11.15 polimixină E nebulizată (colistină)
  - 11.16 Amfotericină B nebulizat
- 12. Prognoză
- Literatură

1. ISTORIE

Istoria vaporilor medicinali este documentată în Papirusul Ebers (1500 î.Hr.), care descrie fumigații balsamice făcute cu rășină, smirnă și pulpă de curmale pentru a calma tusea.

Antilo (secolul AL II- lea d.Hr.) a documentat inhalațiile ca fiind benefice pentru afecțiunile pulmonare, în special în cazurile de astm și ortopnee cauzate de acumularea de flegmă. Cu toate acestea, acestea erau contraindicate în cazurile de hemoptizie și tuse seacă. Fracastoro din Verona (1478-1533) a descris teoria contagiunii tuberculozei prin respirație și distrugerea *in situ* a germenilor cu terapie inhalatorie bazată pe orpiment cu trisulfură de arsen.

Primele bronhodilatatoare cunoscute au fost hiosciamina și atropina, obținute din belladonă și stramonio . Proprietățile adrenalinei, cunoscute în China antică, sunt descrise în Farmacopeea Pen Tsao (200 î.Hr.). MaHuang descrie efedra ca fiind substanța care deschide ochii, urechile, nasul, gura, anusul și uretra.

În 1901, Takamine-Aldrich a izolat adrenalina. Stolz a sintetizat-o în 1904. În 1929, Percy Camps a descris prima sa utilizare prin inhalare la Londra. În prezent, provocarea noastră este de a sintetiza analogi cu mai puține efecte secundare.

2. DEFINIŢIE

Nebulizatoarele sunt un tip de inhalator care atomizează o ceață fină, lichidă, de medicament. Acestea fac acest lucru prin intermediul unei măști care utilizează oxigen sau aer sub presiune sau cu un dispozitiv cu ultrasunete (utilizat de persoanele care nu pot utiliza un inhalator cu doză măsurată, cum ar fi bebelușii și copiii mici, precum și de persoanele cu astm sever).

Aceste dispozitive constau dintr-un recipient mic care conține medicamentul, care este apoi transformat în picături minuscule de către un jet de oxigen sau aer sau de către un traductor piezoelectric care utilizează frecvențe ultrasonice. Piesa bucală este conectată la un aparat prin intermediul unui tub de plastic pentru a administra medicamentul pacientului. Scopul nebulizării medicamentoase este de a furniza o doză terapeutică din medicamentul dorit sub formă de aerosol, sub formă de particule respirabile, pentru o perioadă scurtă de timp, de obicei 10 până la 15 minute.

Aerosol: o suspensie de particule foarte fine (microscopice) ale unui lichid sau solid într-un gaz.

Doza măsurată: cantitatea de medicament care este plasată în rezervorul nebulizatorului sau pe care inhalatorul o conține în cameră .

Doza administrată: cantitatea de medicament care iese din dispozitiv (nebulizator, inhalator cu doză măsurată sau inhalator cu pulbere uscată) și ajunge în gura sau nasul pacientului.

Doza respirabilă: cantitatea de medicament care ajunge la căile respiratorii inferioare (alveole) și, în mod ideal, doza eficientă. Acestea sunt cel mai probabil particule cu dimensiunea de 1 până la 5 micrometri, cunoscute și sub denumirea de particule fine.

3. SINONIMIE

Inhalarea este o ramură a medicinei care se referă la administrarea de medicamente prin inhalare pentru a ajuta la inversarea simptomelor și semnelor asociate cu bolile sistemului respirator.

Acest concept a fost extins și este acum denumit de preferință ***terapie respiratorie*** , deoarece cuprinde mai multe diviziuni care împreună încearcă să atingă mai pe deplin obiectivul inițial, incluzând în același timp prevenirea, tratamentul și reabilitarea bolilor respiratorii. Cele șase diviziuni includ: *a)* oxigenoterapie; b *)* terapie cu umidificare; c *)* aerosoloterapie ; *d)* fizioterapie toracică; *e)* ventilație mecanică ; și *f)* reabilitare pulmonară.

4. EPIDEMIOLOGIE

În Mexic, unde 38,6% din populație are sub 15 ani, există o rată a mortalității extrem de ridicată din cauza gripei și pneumoniei bacteriene. Comparativ cu țările industrializate, mortalitatea din cauza infecțiilor respiratorii este de șapte ori mai mare, iar la grupa de vârstă sub cinci ani, ratele sunt de peste zece ori mai mari. Corelația dintre mortalitatea infantilă și mortalitatea din cauza pneumoniei și gripei este liniară, cu un coeficient de 0,985.

Condițiile de mediu care favorizează bolile pulmonare, condițiile precare de locuit, nutriția insuficientă, acoperirea vaccinală incompletă și îngrijirea medicală întârziată sunt câțiva dintre factorii responsabili de morbiditatea și mortalitatea ridicate cauzate de bolile pulmonare la toate grupele de vârstă din țară, în special la copiii din straturile socioeconomice inferioare.

5. FIZIOLOGIE

Aerul pe care îl respirăm are o temperatură și o umiditate specifice, în funcție de condițiile de mediu. Căile respiratorii superioare îl condiționează prin trei procese: filtrare, încălzire și umidificare. Temperatura aerului inhalat în cavitatea nazală este de 22 ° C, la nivelul carinei este de 32 ° C, iar umiditatea relativă este de 94%. Căile respiratorii inferioare îl încălzesc până la 37 ° C (temperatura centrală) și ating o umiditate relativă de 100%. Punctul în care gazele ating temperatura centrală (37 ° C) și sunt complet saturate (100%) este cunoscut sub numele de limită de saturație izotermă. În condiții normale, această limită se află în bronhiile de a doua generație.

Când se introduce o cale respiratorie artificială (tub endotraheal sau de traheostomie), funcțiile căilor respiratorii superioare nu mai pot fi îndeplinite; sistemul respirator trebuie să adauge mai multă căldură și apă pentru a obține o condiționare optimă, ceea ce înseamnă că limita de saturație izotermă se deplasează în jos. Căile respiratorii superioare includ nasul, nazofaringele, orofaringele, laringofaringele și laringele. Aerul ambiental intră prin nări și este filtrat de vibrisele situate în vestibul. Fluxul de aer este direcționat către cornete, unde se schimbă de la flux laminar la turbulent, crescând timpul și suprafața de contact cu mucoasa secretoare de mucus, ceea ce promovează captarea particulelor mai mici. Rețeaua vasculară extinsă adaugă, de asemenea, căldură. Respirația nazală permite condiționarea aerului inspirat cu 10% mai rapidă decât respirația pe gură. Nasul asigură cea mai importantă parte a condiționării aerului. Atunci când se instalează o cale respiratorie artificială și se administrează gaze terapeutice, acest lucru trebuie făcut în condiții de temperatură și umiditate cât mai apropiate de condițiile fiziologice.

Scopul terapiei de umidificare este de a adăuga umiditate sub formă de vapori de apă gazelor inhalate pentru a preveni efectele nocive asupra epiteliului respirator cauzate de inhalarea gazelor reci și uscate. Dispozitivele utilizate pentru adăugarea de apă sunt cunoscute sub numele de umidificatoare.

Un ***umidificator este un dispozitiv*** care adaugă umiditate gazelor inhalate sub formă de vapori de apă, profitând de evaporare; nu se formează particule de apă. Gazele trec peste

rezervorul de apă și transportă vaporii de apă generați, provocând pierderi de căldură și răcind lichidul de dedesubt. Această răcire limitează capacitatea acestuia de a produce umiditate. Umiditatea crește odată cu temperatura. Există trei tipuri principale de umidificatoare:

1. ***Curgere secundară sau antrenare*** . Atunci când fluxul de gaze trece peste suprafața rezervorului sau a tancului, acesta antrenează vaporii de apă. Creșterea dimensiunii rezervorului mărește suprafața de contact dintre gaze și apă, ceea ce îmbunătățește și evaporarea. Unele umidificatoare de acest tip includ un „fitil" din hârtie absorbantă pentru a crește suprafața umedă și numărul de molecule de apă pe care le poate antrena fluxul de gaz. Altele utilizează un design spiralat, care crește și timpul de contact dintre vaporii de apă și gaze; acestea sunt utilizate în unele ventilatoare, iar eficiența lor este îmbunătățită prin adăugarea unui încălzitor sau a unui termostat.
2. ***Umidificatoarele cu difuzie cu bule*** *utilizează* un flux de gaz direcționat într-un rezervor de apă și iese printr-un tub cu unul sau mai multe orificii, mărind suprafața de contact dintre gaz și apă. Aceasta crește numărul de molecule de apă susceptibile la evaporare și, prin urmare, cantitatea de vapori de apă. Odată ce fluxul de gaz părăsește rezervorul, acesta transportă și vapori de apă generați prin evaporare. Dezavantajul este că în timpul procesului de barbotare se formează particule mici de apă (aerosoli), iar evaporarea scade pe măsură ce temperatura rezervorului de apă scade. Aceste umidificatoare tind să ofere o umiditate relativă egală cu cea a aerului înconjurător. Umidificatorul în cascadă utilizat în unele ventilatoare este de acest tip. Cel mai simplu umidificator este barbotorul, care este utilizat în majoritatea spitalelor pentru a adăuga o cantitate mică de umiditate la oxigenul provenit de la priza de perete și, în cel mai bun caz, oferă o umiditate egală cu cea a aerului ambiental. Un alt dispozitiv utilizat pentru administrarea oxigenului are mai multe orificii foarte mici care îmbunătățesc umidificarea prin creșterea suprafeței de contact dintre oxigen și apă; este cunoscut sub numele de ***umidificator cu bule*** . Atât în cazul umidificatoarelor cu flux, cât și în cazul celor cu bule, adăugarea unui încălzitor sau a unui termostat crește capacitatea de a produce vapori de apă și, prin urmare, umiditatea adăugată în amestecul de gaze inspirat.
3. ***Filtru de schimb de căldură și umiditate*** . Cunoscut și sub denumirea de „nas artificial", așa cum am menționat anterior. Aerul inspirat este încălzit la 37 ° C și atinge 100% umiditate relativă la ajungerea în căile respiratorii inferioare (bronhiile secundare); în timpul expirației, temperatura sa scade la 32 ° C la nivelul nasului, rămânând în același timp saturată la 50%. Aceasta înseamnă că, în căile respiratorii superioare, căldura și umiditatea sunt recuperate, care sunt apoi adăugate la următoarea inhalare. Acest principiu este utilizat prin prevenirea pierderii de umiditate și căldură în mediu și prin facilitarea condiționării gazelor reci din căile respiratorii sau din ventilator. Aceste filtre cresc rezistența la fluxul de gaze, în special atunci când sunt saturate cu umiditate sau umplute cu mucus sanguinolent.

Umidificatoarele sunt utilizate pentru a adăuga umiditate și, în mod ideal, temperatură gazelor inspirate, cât mai similar cu locul de intrare în căile respiratorii.

1. ***Umidificare pentru oxigenoterapie*** . Atunci când funcția căilor respiratorii superioare este menținută, se utilizează umidificatoare cu bule sau, de preferință, umidificatoare cu ceață fină . Sistemul utilizat trebuie să fie capabil să furnizeze cel puțin aceeași umiditate și temperatură ca aerul ambiant pentru a minimiza posibilitatea deshidratării căilor respiratorii. Atunci când sunt încălzite la temperatura corpului și saturate la 100%, acestea pot ajuta la subțierea secrețiilor. Unele sisteme, cum ar fi umidificatoarele, se conectează la debitmetru la un capăt și la o cameră de respirație, incubator, canulă nazală sau mască cu orificii de ventilație laterale la celălalt capăt. Aceste sisteme au dezavantajul că permit pătrunderea aerului ambiant, ceea ce face dificilă prezicerea exactă a fracției de oxigen inspirat. Umidificatoarele pot fi utilizate și conectate la un debitmetru sau la o mască cu sistem Venturi.
2. ***Umidificare pentru ventilație non-invazivă și invazivă sau convențională*** . Ventilația non-invazivă, în forma sa cea mai simplă, poate fi administrată prin intermediul unui *mixer* sau debitmetru conectat la o mască care asigură presiune pozitivă continuă a căilor respiratorii (CPAP) sau la un dispozitiv capabil să genereze propriul flux de gaz și CPAP cu o mască facială sau nazală. Dacă se utilizează gaze uscate, este necesar un umidificator. În cazul dispozitivelor care extrag gaz din mediu, acesta poate fi opțional, deoarece căile respiratorii superioare își păstrează funcția. Dacă aerul ambiental este uscat și pacientul are secrеții groase și abundente, va fi necesar un sistem de umidificare. Ventilatoarele non-invazive care utilizează o mască nazală sunt mai puțin problematice și generează mai puțină claustrofobie, deși scurgerile prin gură pot provoca o rezistență crescută și iritații nazale din cauza fluxului unidirecțional ridicat. Recent s-a observat că încălzirea gazului la temperatura camerei și menținerea unei umidități relative de 100% au redus sau au eliminat această problemă. Temperaturile apropiate de temperatura corpului și umiditatea de 100% îmbunătățesc funcția mucociliară și eliminarea secrețiilor și, de asemenea, fac CPAP mai tolerabil. În ventilația mecanică convențională, ideal este să se utilizeze umidificatoare cu încălzitoare integrate în ventilatoare sau, în funcție de starea pacientului, un filtru de schimb de căldură și umiditate, așa cum se va discuta mai târziu.
3. ***Umidificare pentru pacienții cu traheostomie care nu sunt conectați la un ventilator.*** În aceste cazuri, filtrele de schimb de căldură și umiditate pentru pacienții ambulatori sunt ideale. Se pot utiliza și umidificatoare cu difuzie cu bule și încălzitor.
4. ***Nevoile de umidificare în ventilația mecanică. Acestea*** depind de durata utilizării căilor respiratorii artificiale, de temperatura centrală a pacientului și de prezența sau absența patologiei respiratorii . Pot fi clasificate în următoarele grupuri:
   a) **Timp scurt.** Cum ar fi procedurile chirurgicale. La pacienții fără patologie respiratorie, umiditatea asigurată de „circuitul circular" al anesteziei poate fi suficientă; un nivel maxim de 22 mg H_2O / L poate provoca leziuni ciliare

tranzitorii , care se recuperează în următoarele 6 ore. Pentru a evita această situație, se poate utiliza un filtru de schimb de căldură și umiditate.

b) **Pacienții care necesită intubație mai mică de 48 de ore,** atunci când nu există patologie respiratorie cu secreții abundente, sunt candidați ideali pentru un filtru de schimb de căldură și umiditate. Pentru a determina dacă este necesar un umidificator încălzit, luați în considerare următoarele întrebări: Pacientul are secreții cu sânge? Pacientul are secreții groase, lipicioase? Temperatura sa centrală este sub 32 ° C? Necesită mai mult de patru filtre de schimb de căldură și umiditate pe zi? Dacă răspunsul este da la oricare dintre acestea, atunci trebuie utilizat un umidificator încălzit pentru a menține o umidificare adecvată.

c) **Pacienții care necesită ventilație mecanică mai mult de 48 de ore trebuie să respecte următoarele instrucțiuni.** Asociația *Americană de Îngrijire Respiratorie* stabilește următoarele instrucțiuni pentru ventilația mecanică: „Atunci când se utilizează o cale respiratorie artificială, umidificarea și încălzirea trebuie asigurate cu un umidificator încălzit sau un filtru schimbător de căldură și umiditate pentru a preveni hipotermia, îngroșarea secrețiilor, distrugerea epiteliului respirator și atelectazia. Dispozitivul selectat trebuie să furnizeze cel puțin 30 mg H_2O / L la 30 ° C. Umidificatorul încălzit funcționează activ prin adăugarea de vapori de apă și căldură în aerul inspirat. Filtrul schimbător de căldură și umiditate funcționează pasiv prin stocarea căldurii și umidității din aerul expirat și eliberarea acesteia la următoarea inspirație."

d) **Riscurile potențiale ale administrării gazelor reci și umidificate sunt:** structurale, fiziologice și clinice.

e) **Riscurile structurale constau în următoarele :** pierderea activității ciliare (timpurie), distrugerea - ciliilor (târzie), afectarea glandelor mucoase (producție redusă de mucus), ulcerații mucoase, pierderea surfactantului, inflamația traheei (traheită).

f) **Riscurile fiziologice sunt următoarele:** distrugerea scării mucociliare, creșterea vâscozității secrețiilor, scăderea complianței pulmonare (mai rigide), creșterea rezistenței căilor respiratorii, scăderea capacității reziduale funcționale, creșterea șuntului intrapulmonar.

g) **Riscurile clinice includ:** retenția secrețiilor, formarea de dopuri de mucus, atelectazia, hipotermia și creșterea efortului respirator.

Când umiditatea și temperatura sunt excesive, pot apărea și modificări structurale, inclusiv afectarea funcției ciliare și pierderea surfactantului. Modificările fiziologice includ creșterea rezistenței căilor respiratorii, atelectazia și supraîncărcarea cu fluide; modificările clinice includ un risc crescut de infecție și hipertermie.

Factorii care influențează depunerea medicamentelor în căile respiratorii sunt următorii:

1. Dimensiunea particulelor.
   Dimensiunea particulelor de interes terapeutic este cuprinsă între 1 și 10 microni. Particulele din acest interval sunt suficient de mici pentru a rămâne suspendate în aer și a intra în plămâni, dar suficient de mari pentru a se depune acolo, transportând cantitatea necesară de agent terapeutic. Particulele de 10 până la 15 microni se depun pe suprafața nasului și a gurii; cele de 5 până la 8 microni, în căile respiratorii mai mari; cele de 0,5 până la 5 microni, în regiunea alveolară; iar cele mai mici de 5 microni, cunoscute sub numele de fracțiunea respirabilă a norului de aerosoli, ajung în tractul respirator inferior dincolo de bronhiile de a șasea generație.
2. Caracteristicile particulelor.
   Higroscopicitate: crește depunerea; nesferică: crește depunerea; particule încărcate electric : cresc depunerea.
3. Cantitatea de aerosoli.
4. Caracteristicile pacientului (anatomie, patologii etc.).
5. Flux inspirator (30 până la 60 l/min; 0,5 până la 1 l/s).
6. Tehnica de inhalare.
   Terapia cu aerosoli implică administrarea prin nebulizare de particule în tractul respirator în scopuri terapeutice. Cele trei obiective generale ale acestei tehnici în îngrijirea respiratorie sunt:
   a) Umidificați gazele inhalate uscate folosind apă pulverizată.
   b) Îmbunătățiți mobilizarea și expulzarea secrețiilor respiratorii, inclusiv inducerea sputei, utilizând aerosoli moi (apă sau soluție salină hipertonică sau hipotonică).
   c) efect local sau sistemic.

6. FIZIOPATOLOGIE

Aspectele patologice ale bronșiolitei sunt apoi analizate. Leziunea precoce este necroza epitelială; poate apărea apoi proliferarea, provocând aplatizarea celulelor cuboidale. Distrugerea ciliilor duce la dificultăți în gestionarea secrețiilor, care apoi se multiplică. Limfocitele invadează frecvent țesuturile peribronșice și migrează în zona dintre celulele epiteliale. Există, de asemenea, edem al submucoasei și al adventicei, care provoacă obstrucție alveolară din cauza formării de fibrină. Această fibrină se formează frecvent în bronhiile mici și bronhiolele și, în funcție de gradul de obstrucție și de prezența sau absența ventilației secundare, poate defini zone atelectatice și, în consecință, hiperinflație. Becroft a demonstrat inflamație bronșică în spațiile peribronșice și în pereții alveolari.

Pneumonia cauzată de bacterii Gram-pozitive, în prima etapă, faza congestivă sau splenică, care apare la debutul bolii, se caracterizează prin edem inflamator care umple alveolele. Examenul microscopic relevă numeroase leucocite polimorfonucleare, celule epiteliale, unii pneumococi și globule roșii. A doua etapă se caracterizează prin decolorare aeriană și roșie, cu peteșii, uneori subpleurale. Microscopic, alveolele sunt umplute cu globule roșii și fibrină. În timpul celei de-a treia etape, faza de hepatizare cenușie, alveolele sunt umplute cu neutrofile; capilarele alveolare sunt mai puțin proeminente decât în faza de hepatizare roșie, putând fi prezentă și tromboză arterială pulmonară.

Modificările anatomopatologice în pneumonia streptococică includ necroza tractului traheobronșic cu formarea de ulcere neregulate, bronhiole unsuroase umplute cu exudat, pneumonie interstițială hemoragică și afectarea extinsă a tractului limfatic.

Din punct de vedere histopatologic, pneumonia cauzată de *Staphylococcus aureus* se prezintă cu una sau mai multe zone bine delimitate, intens hemoragice, de consolidare masivă, uneori

însoțite de microabcese cu fistulizare. Se observă și leziuni vasculare, constând în hemoragii focale, trombi de fibrină în lumenul vasului și infarcte cu ocluzie arterială sau venoasă. Pe lângă leziunile buloase din plămân, sunt prezente pneumatoceluri sau abcese care drenează în bronhie. Pneumotoraxul și piotoraxul pot rezulta din ruptura leziunilor pleurale necrotice.

În pneumoniile cauzate de bacterii gram-negative, microscopic se observă zone de consolidare cu alveole umplute cu exudat și leucocite abundente, celule polimorfonucleare sau mononucleare.

În pneumonia virală, în faza acută a infecției, replicarea are loc în celulele ciliate ale căilor respiratorii; necroza și descuamarea bronșică și bronhiolară rezultă din pierderea țesutului mucosal de la suprafața pielii; infiltrarea se dezvoltă la cinci până la șapte zile după infecție. Alveolele se congestionează cu lichid uscat care conține leucocite; există colaps, inflamație și descuamare a epiteliului.

La pacienții cu fibroză chistică, o observație frecventă este obstrucția canalelor glandelor exocrine sau a căilor respiratorii prin care sunt evacuate secrețiile exocrine; adică bronhiole, bronhii, sinusuri paranazale, glandele salivare secretoare de mucus, intestinul subțire, canalele pancreatice, tractul biliar, colul uterin și, eventual, tractul genital masculin. La nou-născuți, s-au observat hiperplazie celulară expectorantă și hipertrofie a glandelor secretoare de mucus, care pot preceda fenomenele de hipersecreție și obstrucție. Obstrucția pare să se datoreze stagnării secrețiilor de mucus anormale din punct de vedere fizic. Vâscozitatea ridicată a secrețiilor purulente se datorează în principal conținutului de acid dezoxiribonucleic derivat din celulele inflamatorii dezintegrate.

7. CLASIFICAREA NEBULIZATOARELOR

Tipurile de nebulizatoare sunt cele analizate mai jos .

7.1 Nebulizatoare cu jet (pneumatice)

Acestea constau dintr-o cameră de nebulizare în care un aerosol este generat de un flux de gaz furnizat fie de un compresor electric, fie de o sursă de gaz comprimat (aer sau oxigen). Acest flux de gaz lovește un lichid (medicament) și creează o suspensie de particule. Există următoarele subtipuri:

- Debitul convențional (mai puțin de 6 l/min) este mai lent.
- Debit mare (mai mare de 6,5 l/min) mai rapid.

Dimensiunea particulelor pe care le generează variază între 1 și 15 nm; cu toate acestea, în funcție de producător, acestea vor fi mai mult sau mai puțin omogene.

În funcție de dimensiunea lor, nebulizatoarele pneumatice cu jet sau cu jet se împart în:

- Nebulizatoare cu rezervor mic sau micronebulizatoare.

Numite și nebulizatoare cu doză măsurată, capacitatea lor - variază de la 5 la 15 ml. Sunt utilizate pentru administrarea de medicamente. Timpul mediu de nebulizare este de 15 până la 20 de minute, aplicând un debit între 5 și 7 l/min.

Când un pacient respiră pe nas, așa cum este frecvent la copii, sau din cauza lipsei de cooperare, până la 40 până la 50% din aerosol poate fi filtrat. O altă parte a particulelor se depune pe pereții tractului respirator, deoarece se ciocnesc cu aceștia la bifurcații. Dimensiunea mai mică a căilor respiratorii și frecvența respiratorie mai mare contribuie la acest fenomen la copii.

Unul dintre principalele dezavantaje ale nebulizatoarelor convenționale este că aerosolul este produs pe tot parcursul ciclului respirator, ceea ce duce la irosirea a până la două treimi din medicament în timpul expirației. Pentru a evita această problemă, au fost dezvoltate și alte nebulizatoare care se activează în timpul inhalării și nu se produce aerosol în timpul expirației.

7.2 Nebulizator cu rezervor sau rezervor mare

Capacitatea lor medie este de 500 ml. Acestea ar trebui utilizate pentru a ajuta la igiena bronșică, în special atunci când pacientul nu poate elimina secrețiile în mod adecvat din cauza disfuncției mucociliare sau a tusei ineficiente; intermitent , folosind o mască, un mușțiuc sau un distanțier, în funcție de toleranța pacientului. Este important de reținut că ambele produc aerosolul prin același mecanism și că dimensiunea particulelor este, de asemenea, aceeași.

Unele ventilatoare, cum ar fi Mark 7, 8, 14 și *Baby Bird original,* încă folosesc nebulizatoare cu rezervor mare pentru a umidifica gazele inspirate. În prezent, umidificatoarele sunt folosite în acest scop deoarece nebulizatoarele, așa cum am menționat, generează particule de apă, ceea ce sporește volumul de muncă al pacientului și crește riscul de infecție încrucișată. În plus, acestea pot provoca acumularea de secrețiі din cauza aportului excesiv de apă, ceea ce duce la dificultăți de respirație și la creșterea consumului de oxigen.

7.3 Nebulizatoare cu ultrasunete

Acestea sunt dispozitive electrice autonome care generează un aerosol prin vibrația lichidului din interior. Picăturile sunt produse de unde sonore de înaltă frecvență generate de un cristal piezoelectric. Dimensiunea picăturilor este invers proporțională cu frecvența traductorului; nu sunt potrivite pentru copiii sub trei-patru ani. Pot nebuliza cantități mari de lichid.

7.4 Inhalatoare cu doză măsurată care conțin propulsor (PMDI)

Acestea sunt dispozitive mici, presurizate, care, atunci când sunt activate, administrează o doză precisă de medicament folosind un vehicul sau un propulsor (clorofluorocarburi, CFC). Există dispozitive pentru inhalare nazală și orală. Propulsorii presurizați determină expulzarea particulelor la o viteză inițială de 30 pm/s, rezultând un impact de 80% asupra faringelui și doar 10% ajungând la epiteliul pulmonar.

7.5 Distanțiere

Acestea sunt concepute pentru a îmbunătăți performanța spirometrelor inhalatorii (ISM). Nu au valve unidirecționale. Scopul lor este pur și simplu de a crește distanța dintre dispozitivul presurizat și gura pacientului, reducând viteza particulelor și impactul orofaringian, pentru a evita efectele secundare locale. Distanțierele cu un volum de aproximativ 750 ml sunt recomandate pentru adulți și 250 până la 300 ml pentru copii.

7.6 Aerocamere

Acestea constau dintr-un distanțier care are valve unidirecționale pentru a conține și reține norul de aerosoli până la producerea inspirului, timp care nu trebuie să depășească 2 secunde, altfel

aproape tot medicamentul se pierde prin aderența la pereții aerocamerei din cauza încărcărilor electrostatice.

7.7 Inhalatoare cu pulbere uscată (DPI)

Aceste dispozitive mici conțin ingredientul activ sub formă de pulbere, iar pacientul trebuie doar să respire adânc pentru a inhala medicamentul. Acestea sunt disponibile în mai multe forme: sisteme cu doză unică, în care medicamentul este prezentat în capsule care sunt plasate în dispozitiv și perforate înainte de utilizare; și sisteme cu doze multiple, care includ Turbohaler și Accuhaler.

7.8 Contraindicații

Acestea sunt legate în mod specific de hipersensibilitatea cunoscută la medicamentele administrate. Este de mare importanță să se revizuiască indicațiile și contraindicațiile medicamentelor înainte de inițierea procedurii. Utilizarea aerosolilor moi (de exemplu, soluție salină) este contraindicată la pacienții cu obstrucție bronșică sau antecedente de hiperreactivitate a căilor respiratorii (Tabelele 70-1 și 70-2).

8. COMPLICAȚII

Complicațiile terapiei medicamentoase cu aerosoli sunt direct legate de următoarele aspecte care trebuie evaluate și controlate corespunzător: tipul de medicament , doza, contraindicațiile specifice, dispozitivul de administrare, momentul utilizării și tehnica aseptică în manipularea echipamentului și soluțiilor.

Riscurile și complicațiile asociate terapiei prin inhalare sunt descrise mai jos, în funcție de indicație și locul de administrare:

Tabelul 70-1. Monitorizarea pacientului care primește terapie prin inhalare

1. Reacții subiective: durere, disconfort, dispnee, neliniște
2. Ritmul cardiac, tensiunea arterială, frecvența respiratorie, culoarea pielii
3. Pulsoximetrie, flux expirator maxim
4. Cantitatea de spută, consistența, culoarea și mirosul

Tabelul 70-2. Indicații pentru diferite dispozitive de terapie respiratorie

Dispozitiv	*Instrucțiuni*
Nebulizator	• Dacă pacientul nu este capabil să urmeze instrucțiunile sau este dezorientat • Are o capacitate inspiratorie redusă • Nu-și poate ține respirația • Este tahipneic sau are un tipar respirator instabil.
Inhalatoare cu doză măsurată care conțin propulsor (PMDI)	• Dacă pacientul este capabil să urmeze instrucțiunile • El este capabil să-și țină respirația
IDMP cu distanțiere	• Acestea sunt utilizate dacă pacientul utilizează corticosteroizi inhalatori. • Are o coordonare slabă mână-inspirație atunci când folosește IDM. • Necesită reducerea pierderilor orofaringiene
Inhalator cu pulbere uscată	• Se utilizează la pacienții cu coordonare slabă mână-inspirație în utilizarea IDM (dispozitiv inhalant). • Capabil să genereze fluxuri inspiratorii ridicate (mai mari de 60 L/min) • Pacienți care necesită monitorizarea precisă a numărului de doze
Nebulizator cu jet	• Este recomandat pentru tratamente scurte. • Capacitate inspiratorie ridicată • Volum și densitate reduse ale medicamentului
Nebulizator cu debit mare	• Pentru tratamente cronice • Capacitate inspiratorie mică sau medie • Volum și densitate mare a medicamentului
Nebulizatoare cu ultrasunete	• Capacitate inspiratorie ridicată • Volum mare de medicament • Necesită umidificare

La administración de medicamentos antiinflamatorios en la vía aérea superior puede producir broncoes- pasmo, síntoma de rebote y efectos sistémicos secundarios.

La administración de aerosoles para anestesia de la vía aérea puede producir inhibición del reflejo nauseoso, espasmo laríngeo, deshidratación del epitelio, reacción alérgica, efectos sistémicos, broncoespasmo, infección nosocomial por contaminación del dispositivo o de la medicación administrada, irritación nasal o efectos tóxicos.

Los riesgos asociados a la terapia con aerosol en las vías aéreas inferiores y en el parénquima pulmonar incluyen:

- Retención de secreciones secundaria a la sobrehidratación de las mismas, lo que ocasiona obstrucción total o parcial de las vías aéreas.
- Broncoconstricción asociada, relacionada en algunos casos con el uso de solución salina al 0.45% o al uso de micronebulizadores ultrasónicos.
- Efectos cardiovasculares asociados a broncodilatadores en altas dosis.
- Sobredosificación del medicamento, debido al uso repetitivo de nebulizadores tipo jet y ultrasónicos, en cuyos reservorios se depositan partículas del medicamento.
- Infecciones nosocomiales, principalmente por bacilos gramnegativos como *P. aeruginosa,* relacionadas con inadecuada asepsia y esterilización de los equipos.

8.1 Limitaciones de la terapia con aerosol

En la vía aérea superior, en presencia de excesiva secreción nasal o de edema de la mucosa nasal, el medicamento puede no alcanzar el sitio de acción propuesto; igualmente, el depósito puede verse comprometido por la presencia de pólipos nasales o por una desviación del tabique.

El depósito de partículas en aerosol en el parénquima pulmonar es pobre y depende de las propiedades físicas del aerosol (tamaño, concentración, humedad) y la colaboración y el patrón respiratorio del paciente (volumen inhalado, frecuencia respiratoria). Las siguientes situaciones clínicas están asociadas a reducción del depósito de aerosol en el parénqui- ma pulmonar; en su presencia, se debe considerar el aumento de la dosis del medicamento para lograr optimizar su penetración y con ello el depósito: ventilación mecánica, vía aérea artificial y obstrucción grave (cuadro 70-3).

Tabelul 70-3. Echipament pentru terapie cu aerosoli

Dispozitiv	*Avantaje*	*Dezavantaje*
Nebulizator cu jet	• Nu necesită coordonarea pacientului • Se obțin doze mari • Nu eliberează CFC-uri • Numerar cu fluxuri sau volume reduse • Doza poate fi modificată • Sunt indicate în special în situații de astm acut sever	• Scump • Nu este portabil • Necesită o sursă de gaz • Contaminarea este posibilă dacă tehnica de preparare este inadecvată. • Necesită pregătirea dispozitivului înainte de tratament . • Nu toate medicamentele sunt disponibile pentru nebulizare în acest mod. • Mai puțin eficient decât alte dispozitive
Nebulizator cu ultrasunete	• Nu necesită coordonarea pacientului • Se obțin doze mari • Nu eliberează CFC-uri • Tăcut • Distribuție mai rapidă decât nebulizatorul cu jet • Nu există pierderi de medicament în timpul expirației	• Scump • Fragil și nu foarte durabil • Contaminarea este posibilă • Posibilă defecțiune • Nu toate medicamentele sunt disponibile pentru nebulizare în acest mod. • Necesită pregătirea dispozitivului înainte de tratament .
Inhalator cu doză măsurată cu agent propulsor (MPI)	• Mai puțin costisitor decât un nebulizator • Portabil și compact • Mai puțin eficient decât un nebulizator • Nu este necesară pregătirea medicamentului. • Tratamentul este scurt • Este dificil să te contaminezi	• Coordonarea mână-respirație este complexă • Necesită cooperarea răbdătoare. • Concentrațiile de medicament sunt fixe • Impactul în orofaringe este mare • Un procent mic de pacienți prezintă reacții la agentul propulsor. • Potențial de abuz • Mulți folosesc CFC-uri • Nu oferă control asupra dozelor rămase
Inhalator cu doză măsurată (MDI) cu distanțier	• Pacientul necesită mai puțină coordonare mână-inspirație - pentru injecție. • Medicația are un impact mai mic asupra orofaringelui, reducând efectele secundare locale. • Acestea reprezintă alegerea preferată pentru administrarea medicației bronhodilatatoare în tratamentul majorității crizelor (ușoare și moderate). • Medicamentele inhalabile pot fi administrate copiilor mici purtând o mască.	• E mai complex pentru pacient. • E mai scump decât IDM-ul singur. • Transport dificil
Inhalator cu pulbere uscată (DPI)	• Nu necesită coordonare mână-inspirație pentru inhalare • Nu necesită să vă țineți respirația • Nu necesită să vă țineți respirația • Nu este necesar propulsor • Este activat prin inspirație	• Necesită fluxuri inspiratorii moderate până la mari, dificil de atins la copiii mici, vârstnici sau în timpul crizelor severe. • Poate avea un depozit mare în faringe • Nu toate medicamentele sunt disponibile pentru a fi administrate în acest mod.

8.2 Instrucțiuni

- Administrarea de medicamente cu efecte locale sau sistemice.
- Inflamația căilor respiratorii superioare (de exemplu, inflamație secundară laringotraheobronșitei, stridorului, tusei metalice de tip crup, disfoniei post-extubație, dispneei, creșterea efortului respirator).

Anestezia căilor respiratorii (de exemplu, controlul durerii, tusei și grețurilor în timpul bronhoscopiei cu fibre optice).

Boli ale căilor respiratorii inferioare (administrarea de bronhodilatatoare, antibiotice, antivirale, antifungice,

surfactanți și enzime asupra bronhiilor și parenchimului pulmonar).

- Boală sistemică (de exemplu, în administrarea de peptide precum hormonul antidiuretic).
- Fluidizarea secrețiilor bronșice uscate, dificil de expectorat.
- Umidificarea oxigenului administrat pentru a preveni sau inversa retenția secrețiilor.
- Umidificarea căilor respiratorii inferioare atunci când căile respiratorii superioare au fost ocolite prin intubație sau traheostomie.

9. PREVENȚIE

Dimensiunea particulelor de interes terapeutic este cuprinsă între 1 și 10 µm. Particulele din acest interval sunt suficient de mici pentru a rămâne suspendate în aer și a intra în plămâni, dar suficient de mari pentru a se depune acolo, transportând cantitatea necesară de agent terapeutic. Particulele de 10 până la 15 µm se depun pe suprafața nasului și a gurii; particulele de 5 până la 8 µm se depun în căile respiratorii mari; particulele de 0,5 până la 5 µm se depun în regiunea alveolară; iar particulele mai mici de 5 µm, cunoscute sub numele de fracțiune respirabilă a norului de aerosoli, ajung în tractul respirator inferior dincolo de bronhiile de a șasea generație.

Din cauza costurilor, nebulizatoarele care, conform - instrucțiunilor producătorului, ar trebui să fie de unică folosință sau de unică folosință, sunt reutilizate în multe situații. Un studiu a constatat că nebulizatoarele funcționează bine pentru până la 100 de utilizări repetate, cu condiția să fie întreținute corespunzător (spălate cu apă cu săpun, clătite și uscate după fiecare utilizare; în plus, fiecare nebulizator trebuie scufundat în acid acetic timp de 30 de minute zilnic). Fără acest tip de întreținere, nebulizatoarele încep să funcționeze defectuos după 40 de utilizări. Având în vedere riscul de infecție încrucișată, utilizarea unui nebulizator pentru mai mult de un pacient este inacceptabilă. În unele instituții, pentru a evita riscul de infecție încrucișată și pentru a putea reutiliza nebulizatorul pentru un alt pacient, nebulizatoarele sunt trimise la sterilizare cu gaz. Deși această modificare a recomandărilor previne infecția încrucișată, nu există studii care să stabilească de câte ori poate fi utilizat un nebulizator fără a compromite funcționarea sa corectă.

În final, câteva aspecte de bază sunt rezumate în Tabelul 70-4.

10. CONTROLUL INFECȚIILOR

- Precauțiile universale pentru izolarea fluidelor corporale trebuie implementate ori de câte ori se efectuează acest tip de terapie.
- Recomandările Centrelor pentru Controlul și Prevenirea Bolilor (CDC) privind precauțiile pentru evitarea răspândirii nosocomiale a infecției trebuie respectate - atunci când pacientul are posibilitatea de a avea TBC sau este expus la factori de risc pentru contractarea acesteia.

- Aplicatoarele pentru pulverizatoarele multifuncționale trebuie schimbate între pacienți.
- Personalul trebuie să aibă acces la containere securizate pentru deșeurile contaminate.
- Nebulizatoarele trebuie schimbate sau sterilizate după o

I Cuadro 70-4. Prevención

Procedimientos para la utilización del nebulizador

1. Lávese las manos
2. Prepare el equipo: compresor o fuente de oxígeno, máscara facial para micronebulización, conector, micronebulizador, solución salina al 0.9%, jeringa de 3 ml, medicamento para nebulizar
3. Con una jeringa mida 3 ml de solución salina al 0.9% y colóquelos en la cámara de micronebulizador
4. Agregue el medicamento utilizando la dosis exacta prescrita
5. Conecte el nebulizador a la toma de oxígeno utilizando un flujo de 6 y 8 L/min. El volumen y el flujo recomendados pueden modificarse cuando se utilizan medicamentos como pentamidina o antibióticos debido a que sus características físicas y su viscosidad son diferentes
6. Si utiliza un compresor, simplemente enciéndalo y compruebe que se produce una nube de aerosol; el paciente debe estar sentado o semisentado
7. Colóquele al paciente la mascarilla a la pieza bucal hasta la finalización del medicamento
8. Estimule al paciente para que inhale a través de la boca usando un patrón lento y profundo. El patrón respiratorio afecta la cantidad de aerosol que se deposita en la vía aérea inferior
9. Al finalizar el medicamento, retire la mascarilla o la boquilla. Limpie y seque el equipo. Suspenda la micronebulización si tiene algún efecto secundario

procedură care nu se repetă.
- Nebulizatoarele nu trebuie clătite cu apă curentă între tratamente.
- Soluțiile trebuie manipulate folosind tehnici aseptice.
- Soluțiile utilizate ca vehicul pentru medicamente (de exemplu, soluția salină) trebuie eliminate după 24 de ore și manipulate folosind tehnici aseptice.

În nebulizatoarele cu jet de uz casnic , s-a determinat o contaminare predominant bacteriană cu saprofite orofaringiene sau bacili gram-negativi și niciun pacient nu a dezvoltat colonizare respiratorie sau pneumonie pe parcursul unei perioade de studiu de 9.000 de zile după ce a primit nebulizare cu jet de uz casnic. Alte studii efectuate la copii cu astm, utilizând nebulizatoare cu jet de uz casnic, au constatat contaminare cu germeni patogeni în soluția salină, în cupele de medicamente, în filtre (care necesită curățare sau înlocuire periodică) și în aerosoli, inclusiv *Klebsiella, Enterobacter, Pseudomonas, Serratia, Escherichia coli* și *Staphylococcus aureus.*

La pacienții cu fibroză chistică, nebulizatoarele de uz casnic sunt adesea contaminate, în special atunci când instrucțiunile de curățare a echipamentului sunt inadecvate, și pot fi o sursă de infecție sau reinfecție a căilor respiratorii, în special în urma contaminării la un pacient colonizat cronic cu *P. aeruginosa.* Nebulizatoarele sunt frecvent colonizate de diverse microorganisme , așa că trebuie spălate și uscate după fiecare utilizare (de preferință cu aer).

11. TRATAMENT

Medicamentele inhalatorii sunt împărțite în funcție de utilitatea lor în tratarea celor trei simptome sau semne care apar în bolile respiratorii:

a. Pentru eliminarea bronhospasmului (bronhodilatatoare).
b. Pentru reducerea sau eliminarea edemelor sau inflamațiilor (antiinflamatoare).
c. Pentru a ajuta la eliminarea secrețiilor (mucolitice și mucokinetice).

Aproape toate medicamentele se dizolvă în soluție de clorură de sodiu 0,9% și se diluează până la 5 ml, cu excepția bicarbonatului care se dizolvă în apă bidistilată.

11.1 Bronhodilatatoare

Salbutamol. Aparține grupului de saligene.

Efecte. Este un beta-2-agonist care produce bronhodilatație prin relaxarea mușchiului neted bronșic; îmbunătățește activitatea ciliară și diafragmatică.

Mecanism de acțiune. Crește nivelurile de adenozin monofosfat ciclic (cAMP). Efectul începe la 5 minute și atinge maximul la 30 de minute. Efectul său durează 6 până la 8 ore.

Indicații: Faze incipiente și tardive ale astmului, bronhospasm - indus de alte cauze, boală pulmonară obstructivă cronică (BPOC), variantă de bronșită cronică. S-a demonstrat că utilizarea bronhodilatatoarelor nu modifică evoluția bronșiolitei.

Doză. 75 până la 150 pm/kg; doza maximă, 5 mg.

Prezentare: flacon cu 10 ml = 50 mg; 1 ml = 5 mg.

Reacții adverse: Tahicardie, tremor distal fin, tremor nervos, hipokaliemie, hiperglicemie și valori crescute ale acizilor grași liberi, hipoxemie tranzitorie.

11.2 Aminofilină

Este o metilxantină; 85% este teofilină și 15% este etilendiamină.

Efecte. Relaxează mușchiul neted bronșic, stimulează activitatea diafragmei, îmbunătățește activitatea scării mucociliare și eliminarea mucusului; antiinflamator, inhibă eliberarea de histamină din mastocite și eliberarea de mediatori inflamatori.

Mecanism de acțiune. Cel mai larg acceptat mecanism este în prezent blocarea receptorilor de adenozină A1 și A2, care este un bronhoconstrictor puternic. Alte mecanisme propuse includ stimularea eliberării de catecolamine endogene. Inhibarea enzimei fosfodiesterazei cu niveluri crescute de cAMP a fost practic exclusă deoarece dozele utilizate nu ar fi suficiente, iar alți inhibitori enzimatici nu produc bronhodilatație. Dozele terapeutice sunt foarte apropiate de dozele toxice atunci când sunt administrate sistemic, dar doar aproximativ 10% se depune prin inhalare, ceea ce o face mai sigură.

Indicații. Atacuri de astm în faza incipientă și avansată. *Dozaj.* 12,5 până la 25 mg/doză; 0,5 până la 1 ml.

Prezentare. Fiole a câte 10 ml conținând 250 mg; 1 ml = 25 mg.

Reacții adverse. Este iritant pentru epiteliul respirator.

11.3 Furosemid

Este un diuretic de ansă Henle.

Efecte. Previne bronhospasmul indus de exerciții fizice, aer rece, nebulizarea apei bidistilate și administrarea de metabisulfit; relaxează mușchiul neted bronșic; îmbunătățește complianța pulmonară; scade rezistența căilor respiratorii; promovează mobilizarea secrețiilor; limitează deteriorarea epiteliului respirator; îmbunătățește schimbul de gaze; are, de asemenea, un efect antiinflamator.

Mecanism de acțiune. Crește sinteza și eliberarea prostaglandinelor bronhodilatatoare (PGE2) în căile respiratorii ; inhibă conversia prostaglandinelor bronhodilatatoare în bronhoconstrictoare (PGF2); inhibă - degranularea mastocitelor și a celulelor inflamatorii; promovează drenajul limfatic intrapulmonar, reducând astfel filtrarea fluidelor transvasculare în plămâni; și blochează neurokininele A și B, care sunt neuropeptide bronhoconstrictoare.

Indicații. Faza incipientă și tardivă a atacului de astm și a displaziei bronhopulmonare; edem pulmonar acut și - hipertensiune pulmonară.

Dozaj: 1 până la 3 mg/kg/doză. Doza maximă: 40 mg.

Prezentare: fiole a 2 ml conținând 20 mg; 1 ml = 10 mg. *Reacții adverse:* Nu au fost raportate în literatura de specialitate.

11.4 Antiinflamator

Budesonidă. Este un medicament antiinflamator steroidian.

Efecte. Inhibă creșterea, diferențierea și activarea celulelor inflamatorii.

Mecanism de acțiune. Activitate principală asupra macrofagelor, monocitelor și limfocitelor T; inhibă sinteza citokinelor;

blochează sinteza prostaglandinelor bronhoconstrictoare și a leucotrienelor; inhibă sinteza mediatorilor inflamatori ai macrofagelor și eozinofilelor; crește transcripția proteinelor receptorilor beta-adrenergici și ajută la inversarea fenomenelor de tahifilaxie și toleranță.

Indicații. Fazele incipiente și tardive ale atacurilor de astm. Utilizare pe termen lung în astmul cronic. Crup ușor până la moderat .

Dozaj: 250 până la 500 pg/doză. Maxim: 2 mg/zi.

Prezentare. Fiole a câte 2 ml. Cu suspensie pentru nebulizare de 125 și 250 pg/ml.

Reacții adverse: Iritație a gâtului, tuse și răgușeală ocazională. Infecții *cu C. albicans* la nivelul orofaringelui.

11.5 Adrenalină (epinefrină)

Agonist alfa și beta adrenergic.

Efecte. Vasoconstricție a arteriolelor bronșice, reducerea - extravazării lichidului capilar, reducerea edemului mucoasei. Bronhodilatator.

Mecanism de acțiune. Stimulează receptorii alfa-adrenergici.

Indicații: Laringotraheită virală acută, bronșiolită, edem laringian post-extubație.

Doză. 0,25 mg/kg/doză, maxim 2 mg.

Prezentare. Fiole de 1 ml = 1 mg.

Reacții adverse: Paloare, arsuri ale mucoasei nazale.

11.6 Eliminarea secrețiilor

Bromhexină. Este un agent mucokinetic.

Efecte. Stimulează glandele bronșice să elibereze enzime lizozomale care direcționează fibrele mucopolisaharidice; stimulează receptorii colinergici să secrete fluide în sistemul respirator; ambele efecte scad vâscozitatea mucusului.

Indicații. Afecțiuni respiratorii însoțite de secreții groase, lipicioase. BPOC, varianta de bronșită cronică. Utilizarea prelungită poate provoca bronhoree.

Dozaj: 2 până la 6 mg/doză.

Prezentare. Flacon de 60 ml, cu o soluție de 0,2%. 1 ml = 2 mg.

Efecte secundare. Poate provoca bronhoconstricție dacă este utilizat singur, așa că trebuie utilizat întotdeauna în combinație cu un bronhodilatator.

11.7 N-acetilcisteină

Este un mucolitic.

Efecte: Rupe legăturile disulfidice ale mucopolisaharidelor, ceea ce lichefiază mucusul. Este mai eficient la un pH alcalin, deci poate fi combinat cu bicarbonat de sodiu.

Indicații. Fibroză chistică a pancreasului, bronșiectazie, atelectazie, afecțiuni cu secreții foarte groase. BPOC, varianta de bronșită cronică.

Dozaj. La nou-născuți, 20 până la 30 mg/doză. Copii și adulți, 100 până la 200 mg/doză.

Prezentare. Fiole de 2 ml cu 400 mg (la 20%); 1 ml = 200 mg.

Reacții adverse. Este foarte iritant pentru tractul respirator; poate provoca bronhospasm, așa că trebuie utilizat întotdeauna împreună cu un bronhodilatator. Mirosul său neplăcut (ou putred) poate provoca greață și vărsături.

11.8 DNază alfa recombinantă umană

Mecanism de acțiune. „Digeră" ADN-ul produs prin - dezintegrarea leucocitelor polimorfonucleare, prezent în cantități abundente în mucusul pacienților cu fibroză chistică și care este produs ca urmare a reacției inflamatorii.

Efecte. Reduce vâscozitatea mucusului bogat în ADN și frecvența infecțiilor respiratorii intercurente.

Indicații. Pacienți cu fibroză chistică.

Dozaj: 2,5 mg la fiecare 24 de ore.

Prezentare. Fiole de 2,5 mg în 2,5 ml. Administrare directă .

Reacții adverse. Iritant pentru epiteliul respirator.

Precauții. Nebulizatorul cu ultrasunete poate cauza coagularea medicamentului. A se păstra între 2 și 8 ° C.

11.9 Bicarbonat de sodiu

Mecanism de acțiune. Promovează activitatea proteazelor naturale, potențează efectul acetilcisteinei și îmbunătățește activitatea ciliară. Reduce tensiunea superficială a secrețiilor.

Efecte . Promovează eliminarea mucusului.

Indicații. Atelectazie care nu se vindecă cu alte măsuri, bronșiectazie, afecțiuni cu secreții foarte aderente.

Dozaj. 1 până la 3 ml. Diluat în două părți de apă bidistilată (concentrație finală de 2,5%); se aplică 0,5 ml la nou-născuți și sugari; 1 ml la copiii mai mari.

Reacții adverse. Este foarte iritant pentru sistemul respirator ; trebuie utilizat întotdeauna împreună cu un bronhodilatator.

11.10 Etanol (vodcă)

Efecte. Scade tensiunea superficială a secrețiilor, dispersează bulele în edemul pulmonar acut (efect antispumant). Crește complianța pulmonară.

Indicații. Edem pulmonar acut, astm în fază incipientă sau tardivă , când există secreții groase și aderente; în ambele cazuri, când nu există ameliorare cu alte măsuri.

Dozaj. 1 ml diluat în 3 ml de soluție fiziologică.

Reacții adverse. Este foarte iritant pentru căile respiratorii. Trebuie utilizat întotdeauna împreună cu un bronhodilatator. Are avantajul administrării substanței active în doze mai mici, cu o reducere consecutivă a efectelor secundare sistemice . Medicamentele inhalatorii pot fi administrate cu diverse tipuri de dispozitive, inclusiv nebulizatoare; datorită distribuției eficiente a medicamentelor, acestea pot reduce costurile terapiei prin evitarea spitalizării pacientului.

11.11 Pentamidină

Pentamidina nebulizată este eficientă în prevenirea pneumoniei *cu Pneumocystis carinii* la adulții cu sindromul imunodeficienței dobândite; doza nebulizată necesară pentru a produce o concentrație pulmonară la copii este încă necunoscută. Doze de 50 până la 150 mg de pentamidină în 3 până la 6 ml de soluție salină au fost administrate la fiecare două săptămâni sau 300 mg pe lună; efectele secundare au inclus tuse, gust metalic în gură și iritații ale gâtului.

11.12 Tobramicină

Tobramicina inhalatorie în fibroza chistică se administrează în doze de 300 până la 600 mg de două ori pe zi, timp de patru săptămâni, pe o perioadă de 20 până la 30 de minute, asigurând o acoperire adecvată, inclusiv împotriva *Pseudomonas aeruginosa.* Tobramicina inhalatorie nu a fost asociată cu ototoxicitate, nefrotoxicitate sau acumulare serică. Într-un studiu cu durata de 24 de săptămâni efectuat pe pacienți diagnosticați cu fibroză chistică, tobramicina inhalatorie a fost administrată intermitent și a fost bine tolerată; s-a observat o îmbunătățire a funcției pulmonare, o scădere a prezenței *Pseudomonas aeruginosa* în culturile de spută și un risc redus de spitalizare.

11.13 Cromoglicat de sodiu

Indicat pentru tratamentul simptomatic al infecțiilor tractului respirator superior timp de șapte zile.

11.14 Lidocaină nebulizată

A fost utilizat în tratamentul tusei refractare la tratamentul convențional. Au fost incluși pacienți cu astm, boală reactivă a căilor respiratorii și boală pulmonară obstructivă cronică.

11.15 Polimixină E nebulizată (colistină)

Poate fi rezonabil de eficient și sigur pentru tratamentul pacienților cu pneumonie cauzată de *Acinetobacter baumannii* și *Pseudomonas aeruginosa.*

11.16 Amfotericină B nebulizată

A fost utilizat eficient și sigur ca profilaxie pentru infecția *cu Aspergillus* în plămânii transplantați.

12. PROGNOZĂ

Terapia inhalabilă reprezintă un pilon important în tratamentul - multor afecțiuni respiratorii cronice.

BIBLIOGRAFIE

Aberg N, Aberg B, Alestig K. Efectul cromoglicatului de sodiu administrat prin inhalare și intranazal asupra simptomelor infecțiilor tractului respirator superior. *Clin Exp Allergy,* 1996;26(9):1045-50.

Al-amoud AI, Clark BJ, Assi KA, Chystyn H. Determinarea biodisponibilității - gentamicinei la nivelul plămânilor după inhalarea cu două nebulizatoare cu jet. *Br J Clin Pharmacol,* 2005;59(5):542-5.

Antoniu S, Bararu T, Zizilas G, Mihaescu T. Terapia inhalată prin nebulizare: aspecte practice. *Pneumologia,* 2007;56(3):143-6.

Bechara K. Neumología pediátrica. 3 ª ed. México: Karma Interamericana, 2000;11-3.

Blau H, Mussaffi H, Mei Zahav M, Prais D, Livne M, Czitron BM, Cohen HA. Contaminarea microbiană a nebulizatoarelor în tratamentul la domiciliu al fibrozei chistice. *Chile Care Health Dev,* 2007;33(4):491-5.

Chong CF, Chen CC, Ma HP, Wu YC, Chen YC, Wang TL. Comparație între - tratamentele cu lidocaină și bronhodilatatoare prin inhalare pentru suprimarea tusei la pacienții cu boală pulmonară obstructivă cronică. *Emerg Med J,* 2005;22(6):429-32.

Cohen HA, Cohen Z, Pomeranz AS, Czitron B, Kahan E. Contaminarea bacteriană a dispozitivelor spacer utilizate de copiii astmatici. *J Asthma* , 2005;42(3):169-72.

Cohen HA, Kahan E, Cohen Z, Sarell M, Beni S, Grosman Z, Askenazi S. Mi crobial colonization of nebulizers used by asthmatic children. *Pedia tric Int,* 2006;48(5):454-8.

Crowther Labiris NR. Holbrook AM, Chrystyn H, Macleod SM, Newhouse MT. Pulbere uscată versus gentamicina intravenoasă și nebulizată în fibroza chistică și bronșiectazie. Un studiu pilot. *Am J Respir Crit Care Med,* 1999;160:1711-6.

Donelly R, Seale JP. Farmacocinetica clinică a budesonidei administrate prin inhalare. *Clin Pharmacokinet* , 2001;40(6):427-40.

Doull IJ, Lampe FC, Smith S, Schreiber J, Freezer NJ, Holgate ST. Efectul corticosteroizilor inhalatori asupra episoadelor de respirație șuierătoare asociate cu infecții virale la copiii de vârstă școlară: studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo. *BMJ* , 1997;315(7112):858-62.

Ferretti PP, Versari A, Gafá SI, Becquemin MH, Carchi E, Serafin D, Roy M. Salvo D, Bouchikhi A. Pulmonary deposition of aerosolized pentami dine using a new nebulizer: eficiență măsurători *in vitro* și *in vivo. Eur J Nucl Med,* 1994;21(5):399-406.

Fitzgerald D, Mellis C, Jonson M, Allen H, Cooper P, Van Asperen P. Budesonida administrată prin nebulizare este la fel de eficientă ca adrenalina nebulizată în crupul moderat sever. *Pediatrics* , 1996;97(5):722-5.

Godden CW, Campbell MJ, Hussey M, Cogswell JJ. Studiu dublu-orb, controlat cu placebo, privind budesonida nebulizată pentru crup. *Arch Dis Chile,* 1997;76(2):155-8.

Goh A, Chay OM, Foo AL, Ong EK. Eficacitatea bronhodilatatoarelor în tratamentul bronșiolitei. *Singapore Med J,* 1997;38(8):326-8.

Hess DR. Nebulizatoare: principii și performanță. *Respir Care,* 2000;45(6): 609-22.

Hodson ME. Tratament antibiotic. Terapie cu aerosoli. *Chest,* 1988;94(supliment 2):1565-1625.

Ilowitw JS, Bassin MI, Sheetz MS, Abd AG. Doza administrată și distribuția regională a pentamidinei aerosolizate utilizând diferite sisteme de administrare. *Chest,* 1991;99(5):1139-44.

Jonson DW, Jacobson S, Edney PC, Hadfield P, Mundy ME, Scjuh S. O - comparație între budesonida administrată prin nebulizare, dexametazona intramusculară și placebo pentru crupul moderat sever. *N Engl J Med,* 1994;4-331- (5):285-9.

Klassen TP, Watters LK, Feldman ME, Sutcliffe T, Rowe PC. Eficacitatea budesonidei nebulizate la pacienții ambulatori cu crup tratați cu dexametazonă. *Pediatrics,* 1996;97(4):463-6.

Klassen TP, Watters LK, Feldman ME, Sutcliffe T, Rowe PC. Eficacitatea budesonidei nebulizate la pacienții ambulatori cu crup tratați cu dexametazonă. *Pediatrics,* 1996;97(4):463-6.

Acinetobacter baumannii și Pseudomonas aeruginosa multirezistente . *Clin Infect Dis,* 2005;41(5):754-7.

Le Brun PP, de Boer AH, Gjaltema D, Hagedoorn P, Heijerman HG, Frijlink HW. Inhalarea tobramicinei în fibroza chistică. Partea 1: alegerea unui nebulizator. *Int J Pharm,* 1999.5;189(2):205-14.

[PubMed] [Cross Ref] Le Brun PP, de Boer AH, Heijerman HG, Frijlink HW. O trecere în revistă a aspectelor tehnice ale nebulizării medicamentelor. *Pharm World Sci,* 2000;22(3):75-81.

[PubMed] Lester MK, Flume PA, Gray SL, Anderson D, Bowman CM. Utilizarea și întreținerea nebulizatorului la pacienții cu fibroză chistică: un studiu de tip sondaj. *Respir Care* , 2004;49(12):1504-8.

Marras TK, Sanders K, Lipton JH, Messner HA, Conly J, Chan CK. Profilaxia cu pentamidină aerosolizată pentru pneumonia *cu Pneumocystis carinii* după transplantul alogen de măduvă. *Transp Infect Dis,* 2002;4(2):66-74.

Monforte V, Roman A, Gavalda J, Bravo C, Tenorio L, Ferrer A, Maestre J, Morell F. Profilaxia cu amfotericină B nebulizată pentru infecția *cu Aspergillus* în transplantul pulmonar: studiu al factorilor de risc. *Herat Lung Transplant,* 2001;20(12):1274-81.

Monforte V, Roman A, Gavalda J, Bravo C, Tenorio L, Ferrer A, Maestre J, Morell

F. Profilaxia cu amfotericină B nebulizată pentru infecția *cu Aspergillus* în transplantul pulmonar: studiu al factorilor de risc. *J Herat Lung Trans plant* , 2001;20(12):1274-81.

Nielsen TL, Jensen BN, Nelsing S, Mathiesen LR, Skinhoj P, Nielsen JO. Studiu randomizat privind sulfametoxazol-trimetoprim versus pentamidină aerolizată pentru profilaxia secundară a pneumoniei cauzate de *Pneumocystis carinii* la pacienții cu SIDA. *Scand J Infect Dis,* 1995;27(3):217-20.

O'Doherty M, Thomas S, Page C, Bradbeer C, Nunan T, Bateman N. Depunere pulmonară de isetionat de pentamidină nebulizat: efectul tipului de nebulizator, dozei și volumului de umplere. *Thorax,* 1990;45(6):460-4.

O'Doherty MJ, Thomas SH, Giba D, Page CJ, Harrington C, Duggan C, Nunan TO, Bateman NT. Depunere pulmonară de pentamidină nebulizată la copii. *Thorax,* 1993;48(3):220-6.

O'Doherty MJ, Thomas SH, Page CJ, Bradbeer C, Nunan TO, Bateman NT. Inhalarea pentamidinei în decubit dorsal crește depunerea în partea superioară a plămânului? *Chest,* 1990;97(6):1343-8.

Otead RJ, Hodson ME, Batten JC. Ceftazidimă inhalatorie comparativ cu gentamicină și carbenicilină la pacienții vârstnici cu fibroză chistică infectați cu *Pseudomonas aeruginosa. Br J Dis Chest,* 1987;81(3):272-9.

Palmer LB, Smaldone GC, Simon SR, O'Riordan TG, Cuccia A. Antibiotice aerosolizate la pacienți ventilați mecanic: administrare și răspuns. *Crit Care Med,* 1998;26(1):31-9.

Popa V, Mays CG, Munkres B. Nebulizarea domiciliară cu metaproterenol: un studiu bacteriologic. *J Allergy Clin Immunol,* 1988;82(2):231-6.

Ramsey BW, Pepe MS, Quan JM, Otto KL, Montgomery AB, Williams-Warren J, Vasiljev-KM, Borowitz D, Bowman CM, Marshall BC, Marshall S, Smith AL, *et al.* Administrarea intermitentă de tobramicină inhalatorie la pacienții cu fibroză chistică. Grupul de studiu privind tobramicina inhalatorie pentru fibroza chistică. *N Engl J Med,* 1999;340(1):23-30.

Rau JL. Principii de proiectare a dispozitivelor de nebulizare lichidă utilizate în prezent. *Respir Care,* 2002;47(11):1257-75; discuție 1275-8.

Rosenfeld M, Emerson J, Astley S, Joy P, Williams-Warren J, *et al.* Utilizarea nebulizatoarelor la domiciliu la pacienții cu fibroză chistică. *J Pediatr,* 1998;132(1): 125-31.

Strucken VH, Tiddens HA, van den Brook ET, Dzoljic-Danilovic G, Van der Velden AJ, de Jongte JC. Probleme în utilizarea, curățarea și întreținerea echipamentelor de nebulizare în situația casnică. *Ned Tijdschr Geneeskd* , 1996;23-140(12):654-8.

Struycken VH, Tiddens HA, van den Broek ET, Dzoljic-Danilovic G, van der Velden AJ, de Jongste JC. Probleme în utilizarea, curățarea și întreținerea echipamentelor de nebulizare în situația casnică. *Ned Tijdschr Geneeskd,* 1996;23-140(12):654-8.

Thomas SH, O'Doherty MJ, Page CJ, Nunan TO, Bateman NT. Ce dispozitiv folosiți pentru pentamidina inhalată? O comparație a depunerii pulmonare prin intermediul a opt nebulizatoare. *Eur Respir J,* 1991;4(5):616-22.

Udezue E. Inhalarea lidocainei pentru suprimarea tusei. *Am J Emerg Med,* 2001;19(3):206-7.

Vasconcelles MJ, Bernardo MV, King C, Weller EA, Antón JH. Pentamidina aerosolizată ca profilaxie *pentru Pneumocystis* după transplantul de măduvă osoasă este inferioară altor scheme terapeutice și este asociată cu o scădere a supraviețuirii și un risc crescut de alte infecții. Transplantul de măduvă sanguină Biol este inferior altor scheme terapeutice și este asociat cu o scădere a supraviețuirii și un risc crescut de alte infecții. *Biol BloodMa rrow Transplant* , 2000;6(1):35-43.

Whims LA, Zappasodi SJ, Morley TF. Lidocaină nebulizată în tratamentul sincopei tusive refractare. *J Am Osteopath Assoc,* 1998;98(3):170-2.

CAPÍTULO 71

Îngrijirea generală a pacientului pediatric cu infecție respiratorie

Dr. Miguel Ángel Rosas Vargas / Dr. Uriel Chávez Flores / Dr. Esther Valencia Barajas

Conținut

- 1. Introducere
- 2. Factori de risc
  - Factorii de mediu pentru infecțiile respiratorii
- 3. Relația dintre infecții respiratorii și alergii
- 4. Infecții
  - Infecții respiratorii cauzate de virusuri și efectele acestora asupra astmului
- 5. Alte infecții
  - infecții virale și boli alergice
- 6. Produse
  - Factorii microbieni și bolile alergice
- 7. Imunizare și boală alergică
- 8. Obezitatea și dieta ca factor de risc
- 9. Factori de protecție
- 10. Managementul respirator general
  - 10.1 Fizioterapie toracică
  - 10.2 Tehnici de epurare a căilor respiratorii
  - 10.3 Drenaj postural și percuție (DP&P)
  - 10.4 Tehnici de respirație
  - 10.4.1 Tehnica de respirație diafragmatică sau abdominală
  - 10.4.2 Tehnica de expansiune toracică
  - 10.4.3 Tehnica de expirare forțată sau „pufnire”
  - 10.4.4 Ciclul activ tehnici de respirație (CATR)
  - 10.4.5 Drenaj autogen (DA)
  - 10.4.6 Exerciţii fizice
  - 10.4.7 Manevra de tuse
- 11. Vârste pentru introducerea exercițiilor de respirație
- 12. Utilizarea medicamente pentru probleme respiratorii
  - 12.1 Medicamente antitusive
- 13. Curățarea nazală
- 14. Clătiri și gargară
- Literatură

1. INTRODUCERE

Bolile respiratorii infantile reprezintă un spectru larg de afecțiuni, majoritatea putând fi prevenite . Acestea constituie o problemă majoră de sănătate publică în toate țările, în special în țările în curs de dezvoltare și în rândul populațiilor cu statut socioeconomic scăzut. Cele mai frecvente boli respiratorii includ următoarele: astmul, bronșiolita, pneumonia, bronșiectazia, rinita cronică și rinosinuzita, fibroza chistică și alte forme de fibroză pulmonară, boala pulmonară obstructivă cronică, pneumonita de hipersensibilitate, neoplasmele și cancerele tractului respirator, eozinofilia pulmonară, bolile cardiopulmonare și circulatorii pulmonare, inclusiv hipertensiunea pulmonară și *cor pulmonale,* tuberculoza, sarcoidoza și sindromul de apnee obstructivă în somn.

Prezența acestor boli respiratorii are efecte adverse semnificative și costuri ridicate pentru sănătatea publică , în special atunci când se manifestă în forma lor cronică, afectând

calitatea vieții legate de sănătate și provocând dizabilități fizice în populația pediatrică afectată. În ciuda acestei situații, multe boli respiratorii pot fi controlate prin gestionare la timp; în plus, intervențiile timpurii s-au dovedit a fi eficiente din punct de vedere al costurilor, iar mulți factori de risc, odată identificați, pot avea un impact semnificativ asupra morbidității și mortalității. Acest lucru subliniază necesitatea de a pune accent pe prevenirea și controlul factorilor de risc la care este expusă populația pediatrică, în special în țările în curs de dezvoltare și în populațiile defavorizate economic, având în vedere că majoritatea bolilor respiratorii acute și cronice apar în aceste condiții de viață. Determinarea factorilor de mediu care promovează sau previn bolile respiratorii infecțioase și alergice este complexă. O sugestie plauzibilă în cazul bolilor alergice este *ipoteza igienei,* care postulează că expunerea redusă la boli infecțioase și produse microbiene, asociată cu un stil de viață „mai curat" în comunitățile urbanizate, a crescut răspunsurile alergice, deși rolul expunerii la diverși alergeni în dezvoltarea bolilor alergice nu este încă bine definit. De exemplu, doza de expunere la alergen poate fi importantă: expunerea timpurie la niveluri ridicate de alergeni la pisici poate proteja împotriva dezvoltării astmului, în timp ce expunerea la niveluri scăzute poate favoriza dezvoltarea acestuia. Pentru a înțelege condițiile care promovează sau protejează împotriva dezvoltării bolilor infecțioase și alergice, sunt analizați pe scurt mai mulți factori implicați.

2. FACTORI DE RISC PENTRU MEDIU PENTRU INFECȚII RESPIRATORII

Infecțiile respiratorii recurente reprezintă un factor de risc pentru bolile pulmonare cronice la o vârstă mai înaintată. Deși agenții microbieni sunt cel mai adesea responsabili pentru bolile respiratorii, există acum suficiente informații despre factorii de mediu care pot afecta susceptibilitatea unui copil la infecții respiratorii și durata acestora. Condițiile aerului din interior, în special umiditatea, reprezintă un factor de risc major. Umiditatea din locuință este asociată cu un risc crescut de apariție a tuturor infecțiilor tractului respirator superior, iar prezența mucegaiului este asociată cu un risc mai mare de infecții ale urechii.

Există o asociere între expunerea la fumul de tutun pasiv în casă și incidența pneumoniei, bronșitei, tusei și otitei medii. Această asociere a fost constatată și cu afectarea creșterii pulmonare și un risc crescut de sindrom al morții subite a sugarului (SMSS). Copiii sunt cei mai vulnerabili la fumul de tutun pasiv în perioada perinatală și în primii șapte ani de viață, când are loc cea mai mare parte a creșterii pulmonare. Fumatul în timpul sarcinii contribuie la 5 până la 6% din decesele perinatale,

Mai multe studii prospective au urmărit copiii în primii ani de viață în literatura de specialitate . Printre acestea, se remarcă Studiul Respirator al Copiilor din Tucson (Studiul Tucson) și Studiul Multicentric German privind Alergiile (MAS). Studiul Tucson a determinat relația dintre infecțiile tractului respirator inferior confirmate de pediatru în primii trei ani de viață și astm până la vârsta de 13 ani. Acesta a concluzionat că, în timp ce infecțiile tractului respirator inferior au fost asociate pozitiv cu astmul și rinita alergică, asocierile dintre mărimea familiei și frecventarea creșei în timp ce se prezentau la astm au fost inverse. Studiul MAS a efectuat o evaluare prospectivă detaliată a infecțiilor tractului respirator superior și inferior în timpul copilăriei timpurii și a constatat că copiii cu episoade repetate de rinită înainte de vârsta de un an sau care au suferit de infecții cu virusul herpes în primii trei ani de viață aveau o probabilitate mai mică de a dezvolta astm până la vârsta de șapte ani.

este cauza a 17 până la 26% din toate nașterile cu greutate mică la naștere și a 7 până la 10% din toate nașterile premature; de asemenea, crește riscul de avort spontan și restricție de creștere fetală. Există o relație între nivelurile de poluare a aerului exterior și prezența iritației sau inflamației tractului respirator superior; cu toate acestea, nu există date suficiente pentru a susține o relație directă între poluarea aerului și extinderea bolilor respiratorii infecțioase. Mersul la creșe crește riscul de infecții respiratorii, care a fost legat de un număr crescut de contacte cu purtători de agenți microbieni. Aceasta a stat la baza unor studii care utilizează numărul de frați și frecventarea creșelor ca markeri pentru infecțiile respiratorii. Această expunere crescută la infecții virale poate influența expresia fenotipurilor de respirație șuierătoare la copii. Copiii cu alergii prezintă, în general, infecții mai frecvente și mai severe decât copiii fără alergii. Această relație este de obicei mai semnificativă pentru bronșită și otită medie decât pentru răceala comună. În plus, grupurile de copii alergici prezintă durate mai lungi ale infecțiilor respiratorii decât grupurile de copii non-alergici. Aceste constatări sunt mai convingătoare atunci când studiile sunt efectuate în perioade nefavorabile pentru infecțiile respiratorii și întăresc conceptul de tratamente pentru alergii ca reducând numărul și severitatea infecțiilor respiratorii. Majoritatea studiilor privind infecțiile respiratorii la copii au evaluat doar unul sau câțiva dintre numeroșii factori de risc, ceea ce a dus la rezultate contradictorii în ceea ce privește asocierea acestor factori cu infecțiile din copilărie. Alianța Globală Împotriva Bolilor Cronice, a Organizației Mondiale a Sănătății, identifică următorii ca principali factori de risc prevenibili: fumul de tutun, poluarea aerului din interior și din exterior, alergenii și riscurile ocupaționale.

3. RELAȚIA DINTRE INFECȚIILE RESPIRATORII ȘI ALERGII

Infecțiile tractului respirator superior sunt cele mai frecvente infecții din copilărie. Copiii din familii numeroase și cei care merg la creșe prezintă un risc crescut de a le dezvolta. Cu toate acestea, rolul acestor infecții în dezvoltarea astmului rămâne controversat, deoarece au fost raportate atât asocieri pozitive, cât și negative între cele două afecțiuni. Tratamentul infecțiilor tractului respirator superior cu antibiotice între vârstele de doi și patru ani a fost asociat pozitiv cu astmul la vârsta adultă; cu toate acestea, nu a fost demonstrată nicio asociere între utilizarea antibioticelor și prezența rinitei alergice și a eczemelor atopice mai târziu în viață.

Un alt studiu de urmărire a unei cohorte mai recente nu a găsit dovezi care să susțină ipoteza că infecțiile recurente ale tractului respirator superior au un efect protector împotriva bolii atopice. În această cohortă, tendința a fost spre un risc crescut de astm la subiecții care au prezentat infecții recurente ale tractului respirator superior și inferior în timpul copilăriei.

4. INFECȚII RESPIRATORII VIRALE ȘI EFECTELE SALE ASUPRA ASTMULUI

Există o asociere între infecțiile virale și simptomele necontrolate ale astmului la copii. Într-un studiu longitudinal efectuat pe copii cu vârste cuprinse între nouă și 11 ani, virusurile au fost detectate în până la 80% din episoadele acute de wheezing, pe lângă scăderea funcției pulmonare. Cel mai frecvent identificat virus a

fost rinovirusul. Acest lucru îl face virusul cel mai asociat cu prevalența wheezingului în al treilea an de viață. Au fost propuse mai multe mecanisme pentru a explica exacerbările astmului induse de rinovirus. Acestea au inclus infecția directă a tractului respirator inferior, funcția pulmonară redusă, reactivitatea bronșică crescută și expresia crescută a moleculei de adeziune intercelulară 1 (ICAM-1) în epiteliul căilor respiratorii. Deși aceste aspecte nu sunt încă pe deplin înțelese, infecțiile virale respiratorii pot exacerba sever astmul, necesitând uneori internarea în spital. Infecțiile virale ale tractului respirator superior sunt cei mai puternici și prevalenți factori declanșatori ai wheezingului tranzitoriu în copilărie. Deși infecțiile tractului respirator inferior la începutul vieții au fost identificate ca factori de risc pentru wheezingul persistent și astm, simptomele nazale și frecventarea timpurie a creșelor au fost invers asociate cu aceleași rezultate la copiii de vârstă școlară. Aceste inconsecvențe au fost atribuite diferitelor metodologii utilizate în studii și diverselor definiții utilizate pentru astm și boala atopică.

În Regatul Unit, s-a demonstrat că wheezingul non-atopic este asociat în principal cu infecții ale tractului respirator inferior până la vârsta de doi ani, în timp ce wheezingul atopic a fost legat de boli alergice atât la copil, cât și la familia acestuia. De asemenea, s-a demonstrat că wheezingul viral are o evoluție mai benignă și un prognostic mai bun decât astmul alergic. Majoritatea studiilor transversale au demonstrat că expunerea la infecții virale în primii trei ani de viață promovează forme mai ușoare de wheezing prin suprimarea componentei atopice.

Acest lucru a fost demonstrat ulterior de alte studii care investighează efectul creșelor în primele etape ale vieții, arătând protecție împotriva atopiei la copiii expuși. În cazul virusului sincițial respirator (VSR), infecția este însoțită de respirație șuierătoare și bronșiolită, iar riscul de respirație șuierătoare ulterioară crește pe parcursul vârstei școlare și al adolescenței timpurii. VSR este doar unul dintre numeroasele virusuri respiratorii care pot fi asociate cu fenotipul de respirație șuierătoare non-atopic persistentă. Efectul fiecărui virus în parte depinde de propriile sale caracteristici, de răspunsul imun pe care îl provoacă și de diferiții factori genetici care modulează aceste răspunsuri, așa cum s-a demonstrat recent în Studiul Origins of Childhood Asthma (studiul COAST).

5. ALTE INFECȚII VIRALE Y BOALĂ ALERGICĂ

Efectul altor virusuri a fost evaluat în studii epidemiologice în contextul bolilor alergice. În cazul virusului Epstein-Barr și al citomegalovirusului, ambele au fost invers proporționale cu nivelurile specifice de IgE, sugerând un potențial efect protector împotriva atopiei.

6. PRODUSE MICROBIALE Y BOALĂ ALERGICĂ

Recent au apărut date privind expunerea la produse microbiene neviabile și impactul acestora asupra bolilor atopice infantile. Numeroase studii au documentat faptul că, la copiii care trăiesc în ferme, există o prevalență mai mică a rinitei alergice și a sensibilizării atopice. Acest efect protector a fost cel mai pronunțat atunci când expunerea a avut loc în primii ani de viață. Printre mediile identificate ca contribuind la această situație se numără grajdurile și consumul de lapte de vacă nepasteurizat. Acest efect benefic este probabil mediat parțial de sistemul imunitar înnăscut. Concentrații mari de produse bacteriene, cum ar fi endotoxinele provenite de la bacteriile Gram-negative și acidul muramic, se găsesc în saltelele copiilor care trăiesc în ferme. Deși endotoxina a fost invers proporțională cu atopia și alte fenotipuri, aceasta este considerată un factor de risc pentru astmul non-atopic și scăderea funcției pulmonare. Nivelurile de acid muramic au fost invers asociate cu fenotipurile de wheezing non-atopic, iar nivelurile fungice au o asociere slabă cu wheezingul atopic. Aceste constatări fac parte din multiplele elemente menționate în *ipoteza igienei.*

Deși până în prezent există puține implicații practice care pot fi deduse din *ipoteza igienei* pentru prevenirea astmului și a alergiilor, acestea sunt în curs de investigare.

 prin administrarea de probiotice; primele rezultate arată o reducere a riscului de a suferi de eczemă atopică; cu toate acestea, este necesară confirmarea acestor rezultate la alte populații.

7. IMUNIZAREA ȘI BOLILE ALERGICE

Mai puține studii au investigat asocierea dintre infecțiile bacteriene și dezvoltarea astmului. Posibilul rol al expunerii la micobacterii a sugerat o puternică asociere inversă între vaccinarea BCG și prevalența bolilor alergice în populațiile asiatice. Cu toate acestea, acest rol a fost infirmat în populațiile occidentale. Aceste microorganisme sunt atribuite cu proprietăți imunomodulatoare, dar mecanismele precise rămân în curs de investigare. Au fost efectuate mai multe studii cu vaccinurile DPT (difterie, pertussis și tetanos) și MMR (rujeolă, oreion și rubeolă), care au demonstrat în mare măsură că aceste vaccinuri nu sunt asociate cu un risc crescut de boli atopice. În mod similar, nu s-au găsit dovezi ale unei asocieri între vaccinarea cu Haemophilus influenzae tip b *și* sensibilizarea *alergică* .

8. OBEZITATE ȘI NUTRIȚIE CA FACTORI DE RISC

Obezitatea este în prezent o problemă majoră în țările dezvoltate și, mai recent, în țările în curs de dezvoltare . Indicele de masă corporală (IMC) a fost asociat pozitiv cu astmul cu debut la vârsta adultă. Acest indice se corelează, de asemenea, cu un risc crescut de astm și atopie infantilă, chiar și după ajustarea pentru alți factori de confuzie. Mai mulți autori sugerează că factorul cheie legat de obezitate este lipsa de exerciții fizice. Factorii alimentari implicați în obezitate au fost, de asemenea, legați de o predispoziție la atopie. Schimbările alimentare ca explicație pentru tendințele tulburărilor atopice nu se datorează exclusiv modificărilor microbiotei intestinale, ci și nutrienților necesari pentru dezvoltarea sistemului imunitar, cum ar fi acizii grași polinesaturați și antioxidanții. Unele studii au arătat că un aport scăzut de vitamina C este asociat cu o hiperreactivitate bronșică crescută; rezultate similare au fost observate în cazul aportului scăzut de vitamina E, despre care s-a demonstrat că inhibă răspunsurile de tip IgE la stimulii alergeni la un eșantion mare de adulți. Alți factori alimentari posibil implicați în tendințele bolilor atopice includ consumul de fast-food din unitățile comerciale, aportul scăzut de produse lactate, legume și fibre, precum și consumul scăzut de alte minerale. Deoarece mecanismele implicate în aceste răspunsuri sunt neclare, este necesară confirmarea prin măsurarea acestor substanțe și oligoelemente în serul cazurilor afectate și al subiecților de control.

9. FACTORI DE PROTECȚIE

este în general acceptată ca principalul factor nutrițional care protejează împotriva infecțiilor respiratorii la sugari. Cu toate acestea, în domeniul bolilor alergice, studiile care compară alăptarea cu hrănirea cu lapte praf au limitări inerente (factori de confuzie, erori de recrutare, probleme de orbire și erori de raportare). Majoritatea studiilor nu fac distincție între alăptarea exclusivă și hrănirea mixtă cu lapte praf și lapte praf. Prin urmare, există dovezi ale unui efect protector slab asupra simptomelor bolilor alergice, inclusiv eczema atopică și respirația șuierătoare precoce. O analiză sistematică a 12 studii (8183 de sugari) a constatat că alăptarea exclusivă în primele luni de viață a fost asociată cu rate reduse de astm, efectul protector fiind mai mare la sugarii cu risc crescut. Un alt factor alimentar care a fost legat de o reducere a respirației șuierătoare la copii este consumul de acizi grași omega-3. Un studiu realizat de Rashd și colab., care a combinat măsurătorile controlului acarienilor cu o dietă pe bază de lapte hidrolizat care conține acizi grași omega-3, a constatat o incidență mai mică a tusei nocturne, a respirației șuierătoare, a hiperreactivității bronșice și a atopiei după vârsta de opt ani. Cu toate acestea, alte studii privind suplimentarea cu acizi grași omega-3 în copilărie au relevat reduceri ale prevalenței respirației șuierătoare la vârsta de 18 luni, dar acest efect nu a fost evident la vârsta de trei ani, așadar nu se pot face recomandări în acest moment din cauza dovezilor limitate.

Alte aspecte dezbătute cu privire la potențiala eficacitate sau lipsa acesteia a acestor factori sunt măsurile de prevenție alimentară pentru femeile însărcinate. Anterior, Academia Americană de Pediatrie a recomandat restricționarea consumului de nuci în dietele femeilor însărcinate; cu toate acestea, o publicație recentă a aceleiași Academii indică faptul că nu există suficiente dovezi convingătoare privind un efect protector pe termen lung al restricțiilor alimentare materne în timpul alăptării. Societățile europene raportează, de asemenea, o lipsă de dovezi privind retragerea alimentelor în timpul alăptării. Deși rezultatele sunt contradictorii în diferite studii, se pare că există un consens general că un sugar cu risc de a dezvolta alergii necesită lapte praf; ca măsură de prevenție primară, ar trebui administrată o formulă hidrolizată, mai degrabă decât una parțial hidrolizată.

Deși alimentele solide nu ar trebui introduse înainte de vârsta de patru până la șase luni, nu există dovezi concludente că amânarea introducerii lor dincolo de această perioadă are un efect protector semnificativ împotriva dezvoltării bolilor alergice respiratorii. Pentru sugarii cu vârsta peste patru până la șase luni, nu există date suficiente pentru a susține un efect protector al oricărei intervenții alimentare împotriva dezvoltării bolilor alergice respiratorii.

În ceea ce privește eliminarea aeroalergenilor din interior ca măsură primară de prevenție pentru bolile alergice respiratorii, unele studii sugerează că acest lucru ajută la reducerea sensibilizării precoce și, în consecință, a simptomelor clinice. Cu toate acestea, nu toate studiile sunt de acord cu aceste măsuri. Studiile efectuate în Germania au constatat că reducerea concentrației de aeroalergeni, în special a acarienilor de praf, în primele luni de viață a redus riscul de sensibilizare viitoare la alți alergeni.

S-a constatat că aeroalergenii reduc expunerea la acarieni, dar acest lucru nu a modificat progresia către astm. Studiul European privind Prevenirea Alergiilor la Copii (SPACE) a demonstrat că reducerea acarienilor în primele luni de viață a scăzut sensibilizarea și bolile alergice în primii ani de viață, deși acest efect protector asupra simptomelor de astm a dispărut după vârsta de doi ani. Aspectul cheie în ceea ce privește prezența animalelor în casă, cum ar fi pisicile, este gradul de expunere la componentele lor dermice. Acest lucru poate induce toleranță în cazurile de expunere intensă la vârste foarte mici sau sensibilizare în cazul expunerii ușoare sau sporadice. În ciuda acestui fapt, dezvoltarea alergiilor respiratorii este legată de concentrația mai mare sau mai mică de endotoxine din pielea animalelor domestice. Cu toate acestea, nu este ușor să se facă o legătură între situațiile de expunere mai mare sau mai mică la microorganisme și bolile alergice. Mulți factori pot contribui la patogeneza infecțiilor respiratorii și la manifestările alergiilor respiratorii. Cu toate acestea, pe lângă infecțiile respiratorii, este necesară și susceptibilitatea genetică pentru dezvoltarea altor boli, cum ar fi astmul. Factorii de risc și infecțiile respiratorii în dezvoltarea astmului pediatric sunt clarificați doar parțial prin informații din studiile longitudinale de cohortă, care rămân controversate. Incorporarea de noi studii de cohortă de urmărire și analize ale răspunsurilor căilor respiratorii poate contribui la o mai bună înțelegere a factorilor de risc cei mai direct legați de bolile respiratorii pediatrice.

10. MANAGEMENTUL RESPIRATOR GENERAL

Boli respiratorii care nu pot fi prevenite prin controlul factorilor de risc subiacenți prezenți în diverse forme, în funcție de istoricul și impactul lor natural, variind de la afectare ușoară la afectare semnificativă a funcției pulmonare. În copilărie, majoritatea acestor boli sunt progresive, cu grade variabile de obstrucție a căilor respiratorii, cu sau fără manifestări sistemice și cu variabilitate în frecvența și severitatea exacerbărilor respiratorii, ceea ce poate duce la complicații respiratorii, cum ar fi insuficiența respiratorie sau hipertensiunea pulmonară. Diagnosticul și tratamentul precoce al acestor boli respiratorii pot preveni sau limita afectarea funcției pulmonare. Nu există un consens cu privire la măsurile generale care trebuie aplicate pacienților pediatrici cu boli respiratorii; cu toate acestea, sunt disponibile diverse ghiduri pentru menținerea sănătății pulmonare, împreună cu recomandări privind fizioterapia toracică. Aceste recomandări pot fi deosebit de utile atunci când se îngrijește un pacient pediatric cu o afecțiune respiratorie cronică, cum ar fi fibroza chistică.

10.1 Fizioterapie toracică

Fizioterapia toracică este un termen ambiguu care se referă la o varietate de modalități de fizioterapie utilizate în tratamentul pacienților cu afecțiuni cardiorespiratorii preexistente. Acest termen includea tehnici de eliberare a căilor respiratorii, exerciții de mobilitate toracică, exerciții de poziționare, exerciții de respirație și terapii prin inhalare. Termenul de fizioterapie toracică a fost utilizat în mod eronat ca sinonim pentru „drenaj postural” și „percuție ”. Pentru a clarifica terminologia, Grupul de Fizioterapie Pulmonară pentru Fibroză Chistică (IPG/CF) a concluzionat că fizioterapia toracică este un termen învechit. În prezent, termenul de fizioterapie toracică se referă doar la „kinetoterapie cardiopulmonară”, care cuprinde o abordare mai cuprinzătoare a sistemului cardiopulmonar. Tehnicile individuale sunt clasificate în subtitluri, de exemplu, „tehnici de eliberare a căilor respiratorii”.

10.2 Tehnici de epurare a căilor respiratorii

Aceste tehnici urmăresc să ajute la eliminarea secrețiilor căilor respiratorii, să îmbunătățească ventilația, să reducă rezistența căilor respiratorii, să corecteze nepotrivirea ventilație-perfuzie și să scadă activitatea proteolitică la nivelul căilor respiratorii, pentru a încetini progresia bolilor pulmonare și a păstra funcția fizică. Structura sistemului respirator la copiii în curs de dezvoltare, împreună cu predispoziția genetică, îi face mai vulnerabili la infecțiile respiratorii. Combaterea obstrucției bronșice și a distensiei pulmonare prin tehnici de epurare a căilor respiratorii ar trebui să excludă mai întâi malformațiile structurale, anatomice sau legate de tumoră. Câteva tehnici ambulatorii disponibile pentru tratarea pacienților cu boli respiratorii cronice includ drenajul postural și percuția (PD&P), tehnicile de respirație, respirația cu ciclu activ (ACBT), drenajul autogen (DA) și exercițiile fizice.

10.3 Drenaj postural și percuție (PD&P)

În 1950, drenajul postural și percuția au fost introduse ca tratament standard pentru pacienții cu fibroză chistică. Această tehnică implică plasarea pacientului într-o poziție dependentă de gravitație și percuția peretelui toracic în zona drenată timp de trei până la cinci minute. Pacientului i se cere, în general, să inspire profund de trei sau patru ori, iar peretele toracic este vibrat în timpul expirației. Există 12 poziții diferite de drenaj (Fig. 71-1; vezi insertul color), bazate pe nomenclatura anatomiei bronhopulmonare. Mai mulți autori au sugerat că drenajul postural într-o singură poziție necesită până la o oră pentru a fi eficient. Pentru a crește clearance-ul secrețiilor, se adaugă atingerea ușoară a peretelui toracic sau percuția. Unii autori au susținut utilizarea vibratoarelor mecanice cu o frecvență mai mică de 20 Hz. Cu toate acestea, alții au raportat că aceste dispozitive nu sunt mai eficiente decât percuția manuală și chiar le-au asociat cu o creștere mai mare a presiunii intratoracice. În general, sunt necesare mai multe studii pentru a susține utilizarea lor. Tehnica de drenaj postural și percuție (PD&P) a demonstrat în unele studii recente că are efecte potențial dăunătoare asupra pacienților. Doi autori au raportat episoade hipoxice apărute în timpul drenajului postural și percuției la pacienții cu fibroză chistică. Un alt autor a demonstrat că această tehnică ar putea exacerba refluxul gastroesofagian la

 Au fost raportate și alte evenimente adverse , cum ar fi fracturi costale, bronhospasm, modificări ale ritmului cardiac și creșteri ale presiunii intracraniene.

Multe centre au modificat utilizarea drenajului postural și a percuției în poziții care includ doar capul în jos. Deși această tehnică a fost introdusă cu foarte puține dovezi științifice, ea rămâne în prezent o componentă standard a terapiei fibrozei chistice. O meta-analiză a studiilor care au comparat drenajul postural și percuția cu alte terapii a arătat un beneficiu semnificativ în favoarea drenajului postural și a percuției. Concluziile mai multor studii și meta-analize demonstrează că există dovezi care să susțină utilizarea pe termen scurt a drenajului postural și a percuției singure în tratamentul fibrozei chistice. Problema este că nu există studii pe termen lung care să compare pacienții tratați cu tehnica de drenaj postural și percuție cu cei netratați folosind tehnici de eliberare a căilor respiratorii, deoarece acestea sunt etic imposibil de efectuat; prin urmare, s-au tras concluzii doar din două studii care au comparat tehnica de drenaj postural și percuție cu manevre de tuse și au susținut utilizarea drenajului postural și a percuției la pacienții cu fibroză chistică. Câteva contraindicații pentru tehnicile de drenaj postural și percuție sunt următoarele:

- Pneumotorax în tensiune netratat.
- Hemoragie pulmonară activă și stare post-hemoptizie.
- Boală pulmonară inflamatorie acută.
- Boală cardiacă instabilă sau acută.
- Abces și revărsat pulmonar mare.
- Perioada postoperatorie după neurochirurgie.
- Semne vitale instabile.
- Astmul bronșic și hiperreactivitatea căilor respiratorii.
- Fractură costală sau politraumatisme.
- Metastaze osoase.
- Convulsii.
- Când este prezentă durere intensă la percuție.
- Reflux gastroesofagian activ.

10.4 Tehnici de respirație

În bolile pulmonare obstructive, dopurile de secreție ale căilor respiratorii trebuie îndepărtate folosind diverse strategii respiratorii care vizează ventilarea zonelor dincolo de obstrucție, crescând astfel debitele expiratorii și ajutând la mobilizarea secrețiilor. Tehnicile de respirație diferă în funcție de starea și vârsta pacientului. De exemplu, o tehnică de respirație la un sugar ar putea implica încurajarea plânsului, în timp ce la un preșcolar sau școlar, o tehnică ar putea implica suflarea printr-un pai într-un recipient cu apă. Deși exercițiile de respirație sunt ușor de efectuat, acestea pot prezenta riscuri precum suprasolicitare, oboseală, hiperventilație sau dispnee, așa că se recomandă consultarea unui terapeut respirator.

10.4.1 Tehnica de respirație diafragmatică sau abdominală

Diafragma este unul dintre cei mai eficienți mușchi ai respirației . Acest mușchi formează o cupolă situată la baza cavității toracice. Mușchii abdominali ajută la mișcarea diafragmei și o pot întări pentru a-și îndeplini funcția. În cazul bolii pulmonare obstructive cronice (BPOC), funcția diafragmei poate fi redusă deoarece aerul rămâne adesea prins în plămâni, împingând diafragma în jos. Acest lucru face ca mușchii gâtului și ai pieptului să depună mai mult efort pentru a realiza respirația. Tehnica de respirație diafragmatică poate fi efectuată după cum urmează (Fig. 71-2; vezi inserția colorată):

- Întinde-te pe spate pe o suprafață plană sau în pat, cu genunchii îndoiți și capul sprijinit. Se recomandă folosirea unei perne sub genunchi pentru a susține greutatea picioarelor.
- Pune o mână pe partea superioară a pieptului și cealaltă sub cutia toracică. Acest lucru îți va permite să simți - mișcarea diafragmei în timp ce respiri.
- Inspirați încet pe nas, astfel încât abdomenul să se miște în sus, lipind de mâna dumneavoastră. Cealaltă mână, așezată pe piept, trebuie să rămână cât mai nemișcată posibil.
- Inițial, ar trebui să exerciți forță cu mușchii abdominali și apoi să îi lași să coboare în timp ce expiri.

Odată ce pacientul a învățat acest exercițiu de respirație, îl va putea executa mai târziu, stând așezat (fig. 71-3; vezi insertul color).

- Stai pe un scaun cu genunchii îndoiți, iar umerii, capul și gâtul relaxate.
- Pune o mână pe partea superioară a pieptului și cealaltă sub ea.
- Încordează mușchii abdominali și inspiră ; apoi lasă-ți mușchii abdominali să coboare în timp ce expiri. Mâna de pe piept trebuie să rămână cât mai nemișcată posibil.

La început, pacientul poate constata că acest exercițiu necesită mai mult efort și poate obosi ușor, dar cu practică, respirația diafragmatică va deveni ușoară și automată. Se recomandă efectuarea acestui exercițiu de trei până la patru ori pe zi, în sesiuni de cinci până la zece minute. Durata exercițiului poate fi crescută treptat, iar intensitatea poate fi, de asemenea, crescută prin plasarea unei cărți pe abdomen.

10.4.2 Tehnica de expansiune toracică

Această tehnică se mai numește și inspirație profundă. Această manevră ajută la mobilizarea secrețiilor și la menținerea flexibilității cutiei toracice. În timpul inspirației, aerul circulă prin zonele plămânului care nu conțin secreții (fără a întâmpina rezistență). Ținerea respirației după o inspirație profundă promovează distribuția aerului către regiunile cu secreții (reexpansiune alveolară), iar în final, în timpul expirului, aerul mobilizează secrețiile în afara plămânului. Tehnica este următoarea:

- Relaxați partea superioară a cutiei toracice.

- Respiră adânc și încet până când plămânii sunt plini de aer și ține-ți respirația timp de trei secunde.
- Efectuați o expirație relaxată și ușoară.

10.4.3 Tehnica de expirare forțată sau „pufnire"

Această tehnică ajută la mutarea secrețiilor din căile respiratorii mai mici către cele mai mari, astfel încât acestea să poată fi eliminate cu ușurință din plămâni. Tehnica se execută după cum urmează, din poziție așezată:

- Respiră încet și ușor.
- Expiră cu putere, contractând mușchii abdominali, cu gura deschisă.

Manevra trebuie efectuată cu forță, dar nu violent. Expirația nu trebuie să golească complet plămânii, deoarece acest lucru poate provoca o tuse iritantă. De obicei, trebuie efectuate două „pufnituri", urmate de o pauză cu respirație diafragmatică sau abdominală pentru a evita obstrucția suplimentară a căilor respiratorii. Manevra expiratorie forțată produce o compresie a căilor respiratorii mai mică decât tusea și este mai sigură pentru pacienții cu căi respiratorii instabile.

10.4.4 Ciclul activ de tehnici de respirație (CATR)

Această tehnică a fost dezvoltată de Webber și Pryor în Marea Britanie și a fost modificată în 1990. Constă dintr-un ciclu al tehnicilor de control al respirației menționate mai sus (A + B + C):

A. Tehnica de respirație diafragmatică.
B. Trei sau patru exerciții de expansiune a pieptului.
C. Tehnica de respirație diafragmatică.
D. Trei sau patru exerciții de expansiune a pieptului.
E. Tehnica de respirație diafragmatică.
F. Tehnica de expirare forțată (1 sau 2 „pufnituri").

Această tehnică este sigură și puțin probabil să provoace - desaturație a oxigenului, permițând o independență mai mare decât drenajul postural și percuția (PD&P). CATR poate fi introdusă de la vârsta de patru ani și oferă multe avantaje față de PD&P, deoarece nu necesită echipament special, este mai puțin obositoare și poate fi efectuată oriunde. Durata întregului ciclu variază de la 20 la 30 de minute. Exercițiile de respirație pot fi încorporate ca activități de joacă pentru copiii de la vârsta de 18 luni.

10.4.5 Drenaj autogen (DA)

Această tehnică a fost dezvoltată de Chevaillier în Belgia și este numită și tehnica de „autodrenaj". Se bazează pe principiul normalizării tiparului respirator. Spre deosebire de tehnica expirației forțate, această metodă nu își propune să forțeze expirația. Scopul este de a obține o viteză maximă a fluxului de aer în diferitele generații de bronhii fără a provoca compresia căilor respiratorii. Acest lucru se realizează atunci când pacientul învață să ajusteze ritmul, profunzimea și nivelul respirației în funcție de starea bolii sale. Avantajul este că aceste cicluri de respirație controlată nu necesită echipament suplimentar și fiecare dintre ele constă în următoarele:

- Respiră încet.
- Ia o pauză, ținându-ți respirația timp de trei secunde.
- Efectuați o expirație ușor accelerată, dar fără a aplica forță.

Secvența poate fi repetată până când secrețiile căilor respiratorii sunt eliminate cât mai mult posibil. Se recomandă sesiuni de 30 până la 45 de minute, de două ori pe zi. Drenajul autogen nu se utilizează la copiii sub 12 ani sau în timpul exacerbărilor bolilor respiratorii, deoarece necesită concentrare și relaxare semnificative pentru a fi efectuat. Nu este recomandat copiilor mai mici sau pacienților cu funcție pulmonară semnificativ afectată. Această procedură este sigură la pacienții cu hiperreactivitate a căilor respiratorii, la care presiunile mari pot provoca bronhospasm.

Exercițiile de respirație sunt eficiente și ușor de efectuat; cu toate acestea, un terapeut respirator poate individualiza cel mai bine tehnicile pentru fiecare pacient pediatric. După cum am menționat anterior, tehnica de expirație forțată utilizează presiuni toracice ridicate în timpul expirațiilor, așa că ar trebui efectuate doar una sau două „pufărituri", iar drenajul autogen utilizează presiuni transtoracice scăzute, prevenind compresia căilor respiratorii.

10.4.6 Exerciţii fizice

Când o boală pulmonară este inactivă și fără simptome respiratorii, se recomandă menținerea condiției fizice prin dezvoltarea rezistenței ; de exemplu, prin alergare lentă sau jogging ușor timp de 30 până la 45 de minute, de trei ori pe săptămână. Această activitate poate fi efectuată în orice perioadă a anului, cu condiția ca condițiile de mediu să permită. Această activitate de bază promovează dezvoltarea respirației diafragmatice normale. Mai multe meta-analize privind tehnicile de drenaj respirator care au inclus exerciții fizice au constatat că exercițiile fizice singure au fost mai puțin eficiente decât tehnicile de drenaj postural în mobilizarea secrețiilor. Cu toate acestea, ca complement, exercițiile fizice au demonstrat o creștere semnificativă a clearance-ului secrețiilor și o îmbunătățire a capacității vitale forțate (CVF) și a volumului expirator forțat într-o secundă (VEMS) . Concluzia acestor publicații este că exercițiile fizice joacă un rol în clearance-ul secrețiilor, dar nu ar trebui considerate un înlocuitor pentru tehnicile de clearance pulmonar, ci mai degrabă un complement.

Exercițiile fizice au, de asemenea, avantajele de a îmbunătăți starea generală a pacientului, stima de sine și calitatea vieții legate de sănătate, pe lângă faptul că sunt acceptabile din punct de vedere social și ajută la normalizarea vieții pacientului cu boli respiratorii cronice, așa cum au demonstrat Nixon și colegii săi într-un grup de pacienți cu fibroză chistică.

10.4.7 Manevra de tuse

Manevra de tuse este un exercițiu de expulzare rapidă și puternică a aerului din plămâni. Scopul său este de a curăța arborele traheobronșic. Această manevră este contraindicată în prezența anevrismelor, bulelor sau emfizemului pulmonar.

 Această procedură este asociată cu următoarele afecțiuni: Prezintă riscul de declanșare a bronhospasmului în căile respiratorii cu hiperreactivitate bronșică, agravarea întoarcerii venoase către inimă și creșterea dispneei la pacienții cu boală pulmonară obstructivă cronică. Procedura este următoarea:

- Așezați persoana în poziție așezată.
- Inspirați încet și profund pe nas.
- Contractează-ți mușchii abdominali și expiră.
- Contractați mușchii gâtului.

Se recomandă să nu se efectueze manevra prea mult timp sau prea viguros și să se aibă pregătit un dispozitiv de aspirație în cazul în care persoana nu efectuează bine procedura sau dacă pacienții pediatrici au afecțiuni neurologice.

11. VÂRSTE PENTRU INTRODUCERE DE EXERCIȚII DE RESPIRAȚIE

Dacă îngrijirea respiratorie se oferă în regim ambulatoriu, este recomandabil să se consulte un fizioterapeut respirator. Inițial, - fizioterapia toracică a sugarului implică un rol pasiv, constând în drenaj postural și percuție toracică. Participarea activă este încurajată și începe la vârste adecvate. Suflatul este prima participare activă la tratament și apare între 18 luni și trei ani. Tehnica de expirație forțată și manevra de tuse încep între trei și cinci ani. În jurul vârstei de cinci până la șapte ani, exercițiile de expansiune toracică sunt încorporate pentru a înlocui suflatul. Programul de tratament ideal ar trebui reevaluat periodic și modificat în funcție de progresul pacientului.

12. UTILIZAREA MEDICAMENTELOR PENTRU PROBLEME RESPIRATORII

Astmul și infecțiile tractului respirator superior și inferior la copii sunt cauze frecvente ale tusei. Deși majoritatea tusei sunt secundare unei probleme acute, infecțiile virale necomplicate, autolimitative, sunt cauza principală. Aceste infecții pot persista mai mult de trei săptămâni și sunt considerate tuse cronică. Tusea persistentă necesită o evaluare clinică amănunțită, utilizând protocoale de diagnostic și algoritmi pentru a identifica cauza principală și a oferi îngrijirea adecvată.

Acest lucru se datorează riscului de a prescrie doar medicamente pentru a trata tusea ca simptom izolat, neglijând adevărata sa origine. Tusea este un mecanism fiziologic de mobilizare a secrețiilor, corpurilor străine și iritanților din tractul respirator și este, de asemenea, cel mai frecvent simptom respirator. Tusea și bronhoconstricția sunt reflexe distincte, dar interconectate. De fapt, hiperreactivitatea bronșică este una dintre cele mai frecvente cauze ale tusei cronice. Bronșiectazia datorată infecțiilor severe sau recurente se manifestă prin tuse cronică și producere de spută, deși unii pacienți pot avea o tuse neproductivă. Bronșiectazia focală poate fi secundară unui caz sever de pneumonie. Acestea predispun pacientul la infecții recurente, așa că este important să le recunoaștem și să le tratăm din timp pentru a preveni progresia afectării căilor respiratorii. Bronșiectazia este diagnosticată la 4% dintre pacienții cu tuse cronică.

Medicii prescriu adesea antibiotice, bronhodilatatoare, corticosteroizi inhalatori, antitusive, mucolitice și cromolină sodică pentru a trata tusea, deoarece o mare parte dintre copii sunt diagnosticați cu astm; cu toate acestea, la un număr semnificativ de copii, cauza este necunoscută și, în prezent, niciun medicament nu s-a dovedit eficient în tratarea tusei la copiii cu cauze necunoscute. În aceste cazuri, unele studii au arătat chiar că placebo sunt eficiente.

Medicii le pot explica pacienților lor că o tuse fără o cauză specifică este foarte probabil să se rezolve spontan; cu toate acestea, tratamentul poate fi necesar dacă tusea este dureroasă, interferează cu somnul, provoacă insomnie, vărsături sau oboseală. Prima recomandare este evitarea fumatului pasiv și a altor iritanți. Dacă medicul decide să prescrie medicamente, trebuie luate în considerare contraindicațiile și efectele secundare ale medicamentelor. Produsele care conțin medicamente combinate nu sunt recomandate.

12.1 Medicamente antitusive

Antitusivele nu trebuie prescrise înainte de vârsta de un an. Între unu și doi ani, utilizarea lor trebuie să fie excepțională și necesită întotdeauna o evaluare medicală prealabilă. Înainte de vârsta de doi ani, derivații de fenotiazină, dextrometorfanul și Buscopanul sunt contraindicați. Între doi și șase ani, orice prescripție medicală trebuie limitată.

Din cauza potențialelor efecte neurologice adverse, camforul trebuie evitat, iar eucaliptul și mentolul trebuie utilizate cu precauție. Până în prezent, nu au fost efectuate studii clinice randomizate controlate pentru a evalua eficacitatea camforului, eucaliptului, clobutinolului, dimetoxanului și cloralhidratului - pentru tusea la copii. Deși părinții raportează că diverse preparate pentru tuse sunt benefice pentru copii, există date limitate privind efectele lor farmacologice specifice. Medicamentele actuale pentru tuse sunt la fel de eficiente ca placebo pentru tusea acută asociată cu răcelile la copii. O analiză sistematică a șase studii clinice randomizate, controlate cu placebo, și a unui studiu clinic recent au demonstrat că antitusivele, antihistaminicele și combinațiile de decongestionante și antihistaminice au fost la fel de eficiente ca placebo pentru gestionarea tusei acute, dar cu riscul potențial de efecte adverse. Bronhodilatatoarele nu sunt eficiente pentru tusea acută la copiii non-astmatici, deoarece studiile clinice randomizate controlate care au comparat salbutamolul cu placebo nu au demonstrat un efect benefic al primului asupra tusei acute la copiii fără astm.

Antitusivele se clasifică după cum urmează:

- Centrale: acestea deprimă centrul care controlează tusea și sunt împărțite în continuare în narcotice și non-narcotice.
- Periferice: exercită o acțiune anestezică asupra - receptorilor terminațiilor nervoase bronșice.

Antitusivele narcotice centrale sunt contraindicate la copiii sub doi ani. Acestea includ morfina, codeina, hidrocodona și metadona. Pe lângă proprietățile lor analgezice și sedative, aceste medicamente pot produce reacții adverse, cum ar fi depresia respiratorie, durerile de cap, amețelile, convulsiile, vărsăturile, transpirațiile și constipația. Antitusivele narcotice induc eliberarea de histamină și efectele anticolinergice, reducând astfel și cantitatea de secreții. Codeina este derivată din morfină, este metabolizată în ficat și este excretată renal, dar aproximativ 10% dintre metaboliții săi sunt transformați înapoi în morfină și constituie principalul risc de reacții adverse. Doza de antitusiv la copii variază de la 0,2 la 1 mg/kg/zi, divizată la fiecare șase ore, cu o doză maximă de 60 mg/zi. Eficacitatea sa antitusivă a fost demonstrată doar la adulți.

Printre cele mai frecvent utilizate *antitusive centrale non-narcotice* se numără dextrometorfanul, un dextroizomer derivat din morfină, dar fără acțiune asupra receptorilor opioizi. Are mai puține efecte secundare decât codeina. Poate provoca amețeli, somnolență, greață sau constipație. Absorbția are loc în tractul gastrointestinal și este metabolizat în ficat.

Levodropropicina este un *antitusiv cu acțiune periferică* . Acționează prin inhibarea căilor aferente ale reflexului de tuse. Reacțiile adverse includ somnolență, oboseală și greață. Dozele la copii variază de la 2 la 3 mg/kg/zi, împărțite în trei doze; puține studii i-au demonstrat eficacitatea. Oxolamina este un alt *antitusiv cu acțiune periferică.* Dozele la copii variază de la 3 la 5 mg/kg/zi, împărțite la fiecare 8 ore. Reacțiile sale secundare includ anorexie, diaree, greață, somnolență , uscăciunea gurii, palpitații, amețeli, agitație și halucinații. Nu sunt disponibile studii științifice controlate care să susțină eficacitatea și siguranța antitusivelor narcotice. Tusea asociată cu infecțiile respiratorii acute este autolimitată și poate fi tratată cu fluide și umidificare. Dozele pediatrice de antitusive sunt extrapolate din experiența și datele obținute la adulți; cu toate acestea, au fost raportate reacții adverse la administrarea acestor medicamente la copii. Un efect placebo semnificativ joacă un rol în controlul central al tusei. Aceasta se bazează pe prezența neurotransmițătorilor opioizi endogeni care sunt eliberați prin utilizarea unui placebo. O analiză a opt studii clinice privind efectele antitusivelor în infecțiile respiratorii acute a arătat o reducere cu 85% a tusei asociată cu tratamentul placebo și doar cu 15% atribuită ingredientului activ.

Medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS). La copiii sub 16 ani răciți, acidul acetilsalicilic (aspirina) și alte AINS, cum ar fi ibuprofenul, nu trebuie utilizate, deoarece sunt asociate cu un risc crescut de sângerare gastrointestinală și posibilitatea apariției sindromului Reye. Paracetamolul este medicamentul de elecție, deși nu este potrivit pentru pacienții cu insuficiență hepatică sau renală, sau ambele. Asociația Fibrozei Chistice recomandă utilizarea cronică a ibuprofenului oral pentru a încetini declinul funcției pulmonare numai la pacienții cu vârsta de șase ani și peste, cu fibroză chistică și un volum expirator forțat într-o secundă (FEV1) >60% din cel prezis.

Antibiotice. Antibioticele nu sunt eficiente pentru tratarea tusei acute cauzate de răceală, deși părinții sunt în general mai mulțumiți atunci când copiii lor cu răceală comună primesc antibiotice. La pacienții cu vârsta de șase ani și peste, cu fibroză chistică, boli pulmonare și Pseudomonas *aeruginosa persistentă* în căile respiratorii, s-a demonstrat că utilizarea cronică a tobramicinei inhalate îmbunătățește funcția pulmonară și reduce exacerbările. Antibioticul inhalator colistină nu este recomandat din cauza neurotoxicității sale.

Mucolitice. Scopul mucoliticelor este de a ajuta la eliminarea traheobronșică prin modificarea proprietăților secreției. Aceste medicamente, pe lângă subțierea secrețiilor bronșice, facilitează expectorația și evacuarea secrețiilor din tractul respirator. Principalele mucolitice sunt ambroxolul și bromhexina.

Majoritatea preparatelor orale ale acestor medicamente sunt disponibile fără prescripție medicală; cu toate acestea, se recomandă supravegherea medicală. Ambroxolul reduce vâscozitatea secrețiilor bronșice și activează clearance-ul mucociliar, ceea ce ajută la facilitarea expectorației. Doza uzuală pentru copiii cu vârsta cuprinsă între doi și cinci ani este de 1,2 mg/kg/zi.

Bromhexina este un agent mucocinetic care acționează asupra glandelor bronșice, eliberând enzime lizozomale din celulele secretoare de mucus care digeră fibrele mucopolisaharidice. Utilizarea sa este contraindicată în cazurile de bronhospasm sever. Doza de nebulizare este de 4 până la 6 mg; la pacienții cu astm bronșic, trebuie administrat în prealabil un bronhodilatator. Doza orală pentru adulți și copii cu vârsta peste 10 ani este de 4 până la 6 mg la fiecare 8 ore, iar pentru copiii sub 10 ani este de 0,5 mg/kg/zi, divizată la fiecare 8 ore. Printre alte mucolitice se numără *N* -acetilcisteina, care depolimerizează mucusul prin scindarea legăturilor disulfidice, scăzând - vâscozitatea și îmbunătățind clearance-ul căilor respiratorii. În ciuda beneficiului potențial al acestui mecanism, niciun studiu nu a demonstrat un efect benefic clinic sau o îmbunătățire a funcției pulmonare la pacienții cu fibroză chistică sau alte boli respiratorii cronice. Acidul dezoxiribonucleic (ADN) eliberat de neutrofile în căile respiratorii crește vâscozitatea secrețiilor, iar utilizarea dezoxiribonucleazei umane recombinante sau a HR DNazei (alfa dornazei) administrată sub formă de aerosol digeră ADN-ul; prin urmare, scade vâscozitatea sputei, contribuind la reducerea dopurilor de mucus, a vâscozității și a inflamației.

Asociația pentru Fibroză Chistică recomandă utilizarea sa la pacienții cu fibroză chistică, deoarece îmbunătățește parametrii spirometrici fără a reduce semnificativ riscul de exacerbări infecțioase. Dornase alfa are efecte secundare , cum ar fi modificări ale vocii, faringită și formarea de anticorpi IgE anti-HR DNază. Este disponibil în fiole de 2,5 mg.

Doza pentru pacienții cu vârsta de până la 21 de ani este de o fiolă la fiecare 24 de ore, administrată prin nebulizator. Nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

13. CURĂȚARE NAZALĂ

Multe persoane cu rinită alergică, astm alergic sau alte probleme pulmonare prezintă frecvent simptome nazale și sinusale. Drenajul deficitar al nasului și sinusurilor poate agrava simptomele rinitei și astmului, în special noaptea. Irigarea nazală cu soluție salină poate ajuta la reducerea acestor simptome. Irigarea nazală are următoarele efecte: elimină mucusul mai eficient decât medicamentele, elimină alergenii, bacteriile și virusurile din nas, reducând frecvența infecțiilor respiratorii, scade umflarea nasului și crește fluxul de aer nazal.

Un studiu recent a demonstrat că pacienții cu infecție respiratorie acută tratați cu soluție salină au prezentat o rezoluție mai rapidă a simptomelor nazale. Deși irigarea nazală este menționată în prezent în mai multe ghiduri de îngrijire respiratorie, dovezile științifice privind utilizarea sa sunt limitate. O analiză Cochrane din 2003 privind utilizarea soluției saline hipertonice nebulizate la pacienții cu fibroză chistică a arătat că aceasta a îmbunătățit în general funcția pulmonară în comparație cu placebo, dar îmbunătățirea nu a fost mai mare decât cea

observată cu dornaza alfa.

14. Clătiri și gargară

Sunt indicate în special pentru afecțiunile cavității bucale. Gargara cu soluție salină este utilizată pentru ameliorarea tusei și a durerilor în gât, care pot fi ameliorate și prin dizolvarea în gură a unor comprimate care conțin cantități mici de anestezice topice. Gargara și clătirea gurii după administrarea de corticosteroizi inhalatori pot preveni răgușeala, iritația gâtului, candidoza orală și pot reduce absorbția sistemică a corticosteroizilor.

LITERATURĂ

Balemans WA, Rovers MM, Schilder AG *și alții.* Infecțiile recurente ale tractului respirator superior la copii nu reduc riscul de boală atopică la adult . *Clinical and Experimental Allergy,* 2006;36:198-203.

Barrio GA, Martínez CC, Antelo LA. Tuse persistentă. Protocoale diagnostice și terapeutice în pneumologia pediatrică. Asociația Spaniolă de Pediatrie, 2003:365-373. Disponibil la: *www.aeped.es/protocolos/neumologia/index.htm* .

Bernsen RM, van der Wouden JC, Nagelkerke NJ, Jongste JC. Circumstanțe din viața timpurie și tulburări atopice în copilărie. *Clinical and Experimental - Allergy,* 2006;36:858-865.

Bloomfield SF, Stanwell-Smith R, Crevel RW, Pickup J. Prea curat sau prea curat: ipoteza igienei și igiena locuinței. *Clin Exp Allergy,* 2006;36:402-425.

Bousquet J, Dahl R, Khaltaev N. Alianța Globală Împotriva Bolilor Respiratorii Cronice . *Alergie* , 2007;62:216-223.

Bradley JM, Moran FM, Elborn JS. Dovezi pentru terapiile fizice (epurarea căilor respiratorii și antrenament fizic) în fibroza chistică: O prezentare generală a cinci recenzii sistematice Cochrane. *Respiratory Medicine* , 2006;100:191-201.

Ciprandi G, Tosca MA, Fasce L. Copiii alergici prezintă infecții respiratorii mai numeroase și mai severe decât copiii non-alergici. *Pediatr Allergy Immunol,* 2006;17:389-391.

Cox L, Li JT, Nelson H, Lockey R, *et al.* Imunoterapia cu alergeni: un parametru practic, a doua actualizare. *J Allergy Clin Immunol,* 2007;120:S25-85.

Custovic A, Murray C, Simpson A. Alergie și infecție: înțelegerea relației dintre ele. *Allergy,* 2005;60:10-13.

Elkins MR, Alison JA, Bye PT. Efectul poziției corpului asupra presiunii și fluxului expirator maxim la adulții cu fibroză chistică. *Pediatr Pulmonol,* 2005;40:385-391.

Flume PA, O'Sullivan BP, Robinson KA, Goss CH, Mogayzel PJ *și alții.* Ghiduri pentru tratamentul pulmonar în fibroza chistică: medicamente cronice pentru menținerea sănătății pulmonare. *Am J Respir Crit Care,* 2007: în presă.

Fogarty A, Lewis S, Weiss S, Britton J. Vitamina E alimentară, concentrațiile de IgE și atopia. *Lancet* , 2000;356:1573-1574.

Garrod R, Lasserson T. Rolul fizioterapiei în gestionarea bolilor pulmonare cronice: O prezentare generală a analizelor sistematice. *Respiratory Medicine ,* 2007;101:2429-2436.

Gdalevich M, Mimouni D, Mimouni M. Alăptarea și riscul de astm bronșic în copilărie: o analiză sistematică cu meta-analiză a studiilor prospective. *J Pediatr* , 2001;139:261-266.

Greer FR, Sicherer SH, Burks AW. Efectele intervențiilor nutriționale timpurii asupra dezvoltării bolilor atopice la sugari și copii: rolul restricțiilor alimentare materne, alăptării, momentului introducerii alimentelor complementare și al formulelor hidrolizate. *Pediatrics,* 2008;121:183-191.

Grunberg K, Sharon RF, Hiltermann TJ, Brahim JJ *și alții. Infecția* experimentală cu virusul rinoceront crește expresia moleculei de adeziune intercelulară 1 în epiteliul bronșic al astmaticilor, indiferent de tratamentul cu steroizi inhalatori. *Clin Exp Allergy,* 2000;30:1015-1023.

Halmerbauer G, Gartner C, Schierl M, Arshad H, Dean T *și alții.* Echipa de studiu colaborativ SPACE: Studiu privind prevenirea alergiilor la copii în Europa (SPACE): Sensibilizare alergică la vârsta de 1 an într-un studiu controlat privind evitarea alergenilor de la naștere. *Pediatr Allergy Immunol,* 2003;14:10-17.

Hochhaus G. Proprietăți farmacocinetice și farmacodinamice importante pentru corticosteroizii inhalatori. *Ann Allergy Asthma Immunol,* 2007;98(2):S7-S15.

Hoffjan S, Nicolae D, Ostrovnaya I, Roberg K, Evans M, *et al. Efectele interacțiunii* gene-mediu asupra dezvoltării răspunsurilor imune în primul an de viață. *Am J Hum Genet,* 2005;76:696-704.

Spitalul de Pediatrie Sor María Ludovica. Centro Provincial de Fibrosis Quística. Argentina 2007. Available en: *www.fibrosisquistica.org.ar* .

Illi S, von Mutius E, Lau S, *și alții.* Boli infecțioase în copilăria timpurie și dezvoltarea astmului până la vârsta școlară: un studiu de cohortă la nașteri. *BMJ,* 2001;322:390-395.

Kelly LF. Preparate pediatrice pentru tuse și răceală. *Pediatrics in Review,* 2004;25:115-122.

Klein JD, Camenga DR. Prevenirea și renunțarea la fumat la pacienții pediatrici . *Pediat Rev,* 2004;25:17-25.

Krause TG, Hviid A, Koch A, Fribourg J, Hjuler T, Wohlfahrt J, *și colab.* Vaccinarea BCG și riscul de atopie. *JAMA,* 2003;289:1012-1015.

Kurukulaaratchy RJ, Matthews S, Arshad SH. Definirea fenotipurilor atopice din copilărie pentru a investiga asocierea sensibilizării atopice cu bolile alergice. *Allergy,* 2005;60:1280-1286.

Llapak I, Skoupá J, Strnad P, Horník P. Eficacitatea spălării nazale izotonice în tratamentul și prevenirea rinitei la copii. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg,* 2008;134(1):67-74.

Leconte S, Paulus D, Degryse J. Tusea prelungită la copii: un rezumat al ghidului clinic de asistență medicală primară belgian. *Primary Care Resp J,* 2008;17: în presă.

Lorente F, Isidoro M, Davila I, Laffond E, Moreno E. Prevenirea bolilor alergice. *Allergo et Immunopathol,* 2007;35:151-156.

McIlwaine M. Fizioterapie toracică, tehnici de respirație și exerciții fizice la copiii cu fibroză chistică. *Pediatric Respiratory Reviews,* 2007;8:8-16.

Morice AH, Kastelik JA, Thompson R. Provocarea tusei în evaluarea reflexului tusei. *J Clin Pharmacol,* 2001;52:365-375.

Mossad SB. Tratamentul răcelii comune. *BMJ,* 1998;317:33-36.

Paul I, Yoders KE, Crowell KR *și alții.* Efectul dextrometorfanului, difenilhidraminei și placebo asupra tusei nocturne și a calității somnului la copiii care tușesc și la părinții acestora. *Pediatrics,* 2004;114:85-90.

Platts-Mills TA, Erwin E, Heymann P, Woodfolk J. Este ipoteza igienei încă o explicație viabilă pentru prevalența crescută a astmului? *Chest,* 2005;127:1232-1241.

Rosen MJ. Tuse cronică cauzată de bronșiectazie. *Chest ,* 2006;129:122S-131S.

Rylander R, Mégevand Y. Riscul de mediu pentru infecțiile respiratorii. *Arch Environ Health* , 2000;55:300-303.

Schaub B, Lauener R, von Mutius E. Multiplele fațete ale ipotezei igienei . *J Allergy Clin Immunol* , 2006;117:969-977.

Schroeder K, Fahey T. Ar trebui să le recomandăm părinților să administreze medicamente antitusive fără prescripție medicală pentru tusea acută? Revizuire sistematică a studiilor clinice randomizate controlate. *Arch Dis Child,* 2002;86:170-175.

Shields MD, Bush A, Everard ML, McKenzie SA, Primhak R. Ghiduri ale Societății Britanice de Torace - Recomandări pentru evaluarea și gestionarea tusei la copii. *Thorax,* 2008;63:iii1-iii15.

Smucry JJ, Flynn CA, Becker LA, Glazier RH. Sunt agoniștii beta 2 eficienți în tratamentul bronșitei acute sau al tusei acute la pacienții fără boli pulmonare preexistente? O analiză sistematică. *J Fam Pract,* 2001;50(11).

Taussig LM, Wright AL, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ, Martínez F. Studiul respirator la copii din Tucson: din 1980 până în prezent. *J Allergy Clin Immunol* , 2003;111:661-675.

Wark PA, McDonald V. Soluție salină hipertonică nebulizată pentru fibroză chistică. *Co -Electron Database Syst Rev* , 2003;1:CD001506.

Williams DG, Patel A, Howard RF. Farmacogenetica metabolismului codeinei la o populație urbană de copii și implicațiile acesteia asupra fiabilității analgezicelor. *Br JAnaesth,* 2002;89:839-845.

Zeiger RS. Evitarea alergenilor alimentari în prevenirea alergiilor alimentare la sugari și copii. *Pediatrics,* 2003;111(6):1662-1671.

CAPÍTULO 72

Managementul antibioticelor, antiviralelor, antiparazitarelor, medicamentelor antituberculoase și antifungicelor la pacienții cu infecții respiratorii

Dr. María Elena Vargas Mosso

Conținut

- 1. Tratament al nou-născutului
- 2. Terapia antimicrobiană în infecțiile respiratorii la pacienții pediatrici
- 3. Tratamentul metapneumovirus (MPVH)
- 4. Tratamentul SARS-COV (sindromul respirator acut sever)
- 5. Tratament de tuberculoză
- 6. Tratament pneumonia la pacienții imunocompromiși
- 7. Tratamentul pneumonita cu virusul varicelo-zosterian
- 8. Tratamentul pneumonii parazitare și protozoare
- Literatură

1. TRATAMENT NOU-NĂSCUT

Vezi tabelele 72-1 și 72-2.

1.1 Tratamentul antimicrobian al pneumoniei neonatale

Vezi tabelul 72-3.

1.2 Dozajul antibioticelor în pneumonia neonatală

Vezi tabelul 72-4.

2. TERAPIA ANTIMICROBIANĂ ÎN INFECȚIILE RESPIRATORII LA PACIENȚII PEDIATRICI

Vezi tabelul 72-5.

2.1 Antibiotice și doze în infecțiile tractului respirator (Tabelul 72-6)

În situații speciale de epidemie a virusului gripal care provoacă cazuri severe de infecție acută a căilor respiratorii inferioare (bronșiolită sau pneumonie) poate fi indicată utilizarea antiviralelor cu activitate împotriva virusului respectiv: amantadină, rimantadină, oseltamivir și zanamivir (primele două active împotriva gripei A, iar ultimele două împotriva gripei A și B) (tabelul 72-7).

3. TRATAMENTUL VIRUSULUI METANEPEUMOVIRUSULUI (MPVH)

Nu există un tratament specific pentru MPVH. Se utilizează doar măsuri de susținere, cum ar fi oxigenoterapia, hidratarea adecvată, gestionarea febrei și gestionarea secrețiilor și a obstrucției bronșice.

Tabelul 72-1. Tratamentul otitei medii în funcție de agentul cauzal

Agent cauzal	*Antimicrobian*
Etiologie necunoscută cu dovezi de sepsis	Ampicilină + cefalosporină de generația a treia (cefotaximă sau ceftriaxonă) Ampicilină + aminoglicozidă
Enterobacteriaceae	Aminoglicozide
S. pneumoniae	Penicilina G (tulpini sensibile)
S. aureus	Dicloxacilină
H. influenzae	Cefalosporine de generația a treia
Pseudomonas aeruginosa	Cefalosporine de generația a treia Antipseudomonas (ceftazidimă*)

* Evaluați sensibilitatea spitalului la diferiți agenți antipseudomonali.

4. TRATAMENTUL SARS-CoV (SINDROM RESPIRATORIU ACUT SEVER)

4.1 Antibacterian

Unele antibiotice sunt cunoscute pentru proprietățile lor imunomodulatoare; chinolonele și macrolidele au fost utilizate în primele zile ale bolii pentru a reduce riscul de pneumonie bacteriană asociată, iar efectul lor asupra evoluției bolii nu a fost încă stabilit (Dalhoff și Shalit, 2003).

4.2 Antivirale

Agenții antivirali sunt utilizați empiric și s-a observat sensibilitate *in vitro ;* cu toate acestea, sunt necesare studii suplimentare.

Ribavirina este un *analog nucleozidic* utilizat pe scară largă ca terapie empirică pentru SARS datorită activității sale antivirale extinse împotriva multor virusuri ADN și ARN (Peiris et al., 2003a, 2003b; So et al., 2003).

Inhibitori de protează. Formularea lopinavir-ritonavir (Kaletra) este utilizată în mod regulat în tratamentul

Tabelul 72-2. Dozajul antibioticelor în otita medie neonatală

Antibiotic	*Doza*	*Vârstă*
Ampicilină	100 până la 200 mg/kg/zi, i.m. sau i.v.	Asistent medical <1 săptămână, la fiecare 12 ore Asistent medical >1 săptămână, la fiecare 8
Ceftriaxonă	50 până la 100 mg/kg/zi, i.m. sau i.v.	Nou-născuți de orice vârstă
Cefotaximă	100 până la 150 mg/kg/zi, i.m. sau i.v.	Nou-născuți <1 săptămână, la fiecare 12 ore Nou-născuți >1
Ceftazidimă	100 până la 150 mg/kg/zi, i.m. sau i.v.	Nou-născuți <1 săptămână, la fiecare 12 ore Nou-născuți >1
Dicloxacilină	100 până la 200 mg/kg/zi, intravenos	Nou-născuți <1 săptămână, la fiecare 12 ore Nou-născuți >1
Penicilina G sodică	100.000 până la 200.000 U/kg/zi, intravenos	Nou-născuți <1 săptămână, la fiecare 8 ore Nou-născuți >1
Netilmicină	2,5 mg/kg/zi, i.m. sau i.v.	Nou-născuți <1 săptămână, la fiecare 12 ore Nou-născuți >1
Amikacină	7,5 mg/kg/zi, i.m. sau i.v.	Nou-născuți <1 săptămână, la fiecare 12 ore Nou-născuți >1

Tabelul 72-3. Tratament antimicrobian al pneumoniei neonatale?

Agenți patogeni	*Tratament preferat*	*Durată*
Congenital/intrauterin/transpartum	Ampicilină + aminoglicozidă	10 până la 14 zile
Dobândită în comunitate postpartum nosocomială	Dicloxacilină + Penicilină aminoglicozidă	14 până la 21 de zile 10 zile
Pneumonia cu enterobacteriacee	Ampicilină + aminoglicozidă Cefotaximă + aminoglicozidă	14 până la 21 de zile
Enterobacteriaceae rezistente la medicamente multiple	Meropenem sau cefepimă + aminoglicozidă	14 până la 21 de zile
Stafilococ	Dicloxacilină + aminoglicozidă	14 până la 21 de zile
Staphylococcus aureus rezistent la meticilină	Vancomicină	21 de zile
Streptococul de grup B	Penicilină + aminoglicozidă	10 zile
Listeria monocytogenes	Ampicilină + aminoglicozidă	14 zile
Chlamydia trachomatis	Eritromicină sau claritromicină	14 zile
Ureaplasma urealyticum	Eritromicină sau claritromicină	14 zile

Infecția cu HIV. Este utilizat în combinație cu ribavirină în spitalele din Hong Kong, în speranța că ar putea inhiba proteaza coronavirusului; blocarea procesului de replicare a poliproteinelor virale sugerează că ar putea reduce nevoia de intubație și ratele mortalității (Sung, 2003).

Interferonii sunt o familie de citokine implicate în răspunsul imun celular. Aceștia sunt clasificați în tip I (IF-α și β) și tip II (IF-γ) cu diferite activități antivirale și imunomodulatoare. Testele in vitro *sugerează o eficacitate mai mare* a IF-β împotriva replicării SARS-CoV în culturile celulare, dar sunt necesare studii suplimentare pentru a defini utilizarea sa.

Imunoglobulina umană a fost utilizată în unele spitale din China și Hong Kong concomitent cu steroizi, așadar eficacitatea sa este incertă (Wu și colab., 2003; Zhao Z și colab., 2003).

5. TRATAMENTUL PENTRU TUBERCULOZĂ (tabelul 72-8)

Chimioterapia pentru tuberculoză trebuie să ia în considerare următoarele:

- Combinarea a două sau mai multe medicamente antituberculoase.
- Continuați tratamentul timp de cel puțin șase luni.
- Monitorizați tratamentul.

Tratamentul primar scurtat pentru tuberculoză este administrat tuturor pacienților care nu l-au primit încă. Acesta include următoarele medicamente: izoniazidă (H), rifampicină (R), pirazinamidă (Z) și etambutol (E), care trebuie administrate timp de 25 de săptămâni, pentru un total de 105 doze împărțite în două faze. Faza bactericidă sau intensivă: 60 de doze (luni până sâmbătă cu HRZE); Faza de sterilizare sau de continuare: 45 de doze (intermitent, de trei ori pe săptămână, cu HR). Etambutolul nu este, în general, recomandat copiilor sub șase ani, deoarece acuitatea vizuală nu poate fi monitorizată. Cu toate acestea, trebuie luat în considerare pentru toți copiii cu organisme rezistente la alte medicamente atunci când s-a demonstrat sau este probabilă sensibilitatea la etambutol.

Copiilor cu greutatea mai mare de 25 kg li se poate administra formularea combinată Dot-bal (H + R + P + E).

Medicamente de primă linie pentru tratamentul tuberculozei

1. Toate cazurile de tuberculoză trebuie înregistrate în unitățile sanitare din sectorul public, social și privat prin fișă clinică, carnet de tratament și carnet de înregistrare și urmărire, urmând a fi notificate Ministerului Sănătății în conformitate cu prevederile NOM-017-SSA2-2006-7.
2. Medicamentele antituberculoase ar trebui administrate, în mod ideal, pe stomacul gol sau la 2 ore după micul dejun.
3. Toți pacienții care au eșuat, au abandonat sau au recidivat în retratamentul primar ar trebui evaluați de grupul de experți în tuberculoză rezistentă la medicamente din stat (comitetele de stat), care vor defini gestionarea și urmărirea cazurilor și vor stabili măsuri de prevenție și control.

Tabelul 72-4. Doze de antibiotice

Ampicilină	Greutate <2.000 g 0 până la 7 zile de viață 100 mg/kg/zi la fiecare 12 ore 8 până la 28 de zile de viață 150 mg/kg/zi la fiecare 8 ore	Greutate >2.000 g 0 până la 7 zile de viață: 150 mg/kg/zi la fiecare 8 ore 8 până la 28 de zile de viață: 200 mg/kg/zi la fiecare 6 ore
Amikacină	În funcție de vârsta gestațională plus săptămânile de viață <27 sdg: 7,5 mg/kg/doză la fiecare 24 ore 27 până la 34 sdg: 7,5 mg/kg/doză la fiecare 18 ore 35 până la 42 sdg: 10 mg/kg/doză la fiecare 12 ore >43 sdg: 10 mg/kg/doză la fiecare 8 ore	
Cefotaximă	Greutate <2000 g 0 până la 7 zile de viață: 100 mg/kg/zi la fiecare 12 ore 8 până la 28 de zile de viață: 150 mg/kg/zi la fiecare 8 ore	Greutate >2.000 g 0 până la 7 zile de viață: 100 mg/kg/zi la fiecare 8 ore 8 până la 28 de zile de viață: 150 mg/kg/zi la fiecare 6 ore
Dicloxacilină	Greutate <2000 g 0 până la 7 zile de viață: 50 mg/kg/zi la fiecare 12 ore 8 până la 28 de zile de viață: 50 mg/kg/zi la fiecare 8 ore	Greutate >2.000 g 0 până la 7 zile de viață: 50 mg/kg/zi la fiecare 8 ore 8 până la 28 de zile de viață: 50 mg/kg/zi la fiecare 6 ore
Eritromicină administrată oral	Greutate <2000 g 0 până la 7 zile de viață: 10 mg/kg/zi la fiecare 12 ore 8 până la 28 de zile de viață: 10 mg/kg/zi la fiecare 8 ore	Greutate >2.000 g 0 până la 7 zile de viață: 10 mg/kg/zi la fiecare 12 ore 8 până la 28 de zile de viață: 10 mg/kg/zi la fiecare 8 ore
Vancomicină	Pentru vârsta gestațională plus săptămâni de viață <27 săptămâni: 15 mg/kg/doză la fiecare 24 de ore 27 până la 34 sdg: 15 mg/kg/doză la fiecare 18 ore 35 până la 42 sdg: 15 mg/kg/doză la fiecare 12 ore >43 sdg: 15 mg/kg/doză la fiecare 8 ore	
Meropenem		Greutate >2.000 g 0 până la 7 zile de viață: 20 până la 40 mg/kg/zi la fiecare 12 ore 8 până la 28 de zile de viață: 20 până la 40 mg/kg/zi la fiecare 12 ore
Gentamicină	În funcție de vârsta gestațională plus săptămânile de viață <27 sdg: 2,5 mg/kg/doză la fiecare 24 ore 27 până la 34 sdg: 2,5 mg/kg/doză la fiecare 18 ore 35 până la 42 sdg: 2,5 mg/kg/doză la fiecare 12 ore >43 sdg: 2,5 mg/kg/doză la fiecare 8 ore	

În cazurile pediatrice, este important să se cunoască separat dozele și prezentările medicamentelor.

6. TRATAMENTUL PNEUMONIEI LA PACIENȚII IMUNOCOMPROMIȘI

6.1 Tratamentul pneumonitei interstițiale limfoide (LIP)

Aceasta este o boală parenchimatoasă severă, cunoscută sub numele de LIP sau NIL în spaniolă, care a fost asociată cu infecția cu virusul imunodeficienței umane (HIV) la sugari și copii. Este cea mai frecventă formă de pneumonită difuză la pacienții pediatrici cu SIDA. Tratamentul său este legat de tratamentul HIV în sine; odată cu creșterea numărului de CD4 și scăderea încărcăturii virale, această patologie încetează să apară.

6.2 Tratamentul pneumoniei cu citomegalovirus (CMV)

Niciun medicament nu s-a dovedit a fi extrem de eficient împotriva infecției cu CMV. Cu toate acestea, ganciclovir , un analog al aciclovirului, prezintă activitate împotriva CMV (Tabelul 72-9).

Tabelul 72-5. Tratament antimicrobian în infecțiile respiratorii

Diagnostic clinic	*Agent patogen obișnuit*	*Tratament*
Otita medie acută	*H. influenzae, Moraxella* *H. influenzae* producătoare de O-lactamază sau - pneumococ rezistent (40% dintre pneumococii rezistenți la penicilină sunt, de asemenea, rezistenți la macrolide)	Amoxicilină, 90 mg/kg/zi, PO, la fiecare 12 ore; Amoxicilină/clavulanat, 14 zile; Cefuroximă, 14 zile Azitromicină, 5 zile Claritromicină, 5 până la 7 zile; Eritromicină-sulfisoxazol, 10-14 zile; Ceftriaxonă, 3 zile
Sinuzită acută	*H. influenzae* netipabil Pneumococ, alți streptococi, *Moraxella*	Amoxicilină, 90 mg/kg/zi, PO, la fiecare 12 ore, timp de 14 până la 21 de zile. Amoxicilină/clavulanat, 14 zile. Cefuroximă, 14 zile Azitromicină, 5 zile Claritromicină, 7 zile Eritromicină-sulfisoxazol, 14 zile Ceftriaxonă, 3 zile
Epiglotită	*H. influenzae* tip B, *S. aureus* la copiii vaccinați	Cefuroximă, 150 mg/kg/zi, IV, IM, la fiecare 8 ore Cefotaximă, 150 mg/kg/zi, IV, la fiecare 8 ore Ceftriaxonă, 50 mg/kg/zi, IV, IM, la fiecare 24 de ore, 7 până la 10 zile
Faringoamigdalită	Streptococul de grup A	Penicilină V, 50 până la 75 mg/kg/zi, PO, la fiecare 8 ore. Amoxicilină, 50 până la 75 mg/kg/zi, la fiecare 8 ore, timp de 10 zile. Penicilină benzatinică, IM, doză unică. Eritromicină la pacienți alergici la penicilină.
Abces retrofaringian	Flora orală anaerobă și aerobă	Clindamicină, 30 mg/kg/zi, po, i.v., i.m., la fiecare 8 ore; Cefotaximă, 150 mg/kg/zi, i.v., la fiecare 8 ore; Ceftriaxonă, 50 mg/kg/zi, i.v., la fiecare 24 ore
Traheită	*S. aureus* (luați în considerare MRSA*) Streptococ de grup A, pneumococ, *H. influenzae*	Vancomicină, 40 mg/kg/zi, IV, la fiecare 8 ore; Dicloxacilină, 50 până la 100 mg/kg/zi, IV, la fiecare 6 ore; Cefotaximă, 150 mg/kg/zi, IV, la fiecare 8 ore; Ceftriaxonă, 50 mg/kg/zi, IV, la fiecare 24 de ore
Abces pulmonar primar	Pneumococ, *S. aureus* (se ia în considerare MRSA), - streptococ de grup A	Cefotaximă, 150 mg/kg/zi, intravenos, la fiecare 8 ore Ceftriaxonă, 50 mg/kg/zi, intravenos, la fiecare 24 de ore Vancomicină, 40 mg/kg/zi, intravenos, la fiecare 8 ore, timp de 14 până la 21 de zile sau mai mult
Tuse convulsivă	*B. pertussis*	Eritromicină, 40 mg/kg/zi timp de 14 zile

(Continuare)

7. TRATAMENTUL PNEUMONITEI CU VIRUSUL VARICELO-ZOSTER

Aciclovirul este medicamentul de elecție pentru tratamentul varicelei și al zosterului. Tratamentul trebuie inițiat cât mai curând posibil la pacienții imunocompromiși. Pacienții dezvoltă rareori pneumonită dacă tratamentul este inițiat înainte de afectarea pulmonară (Tabelul 72-10).

În toate cazurile, doza de aciclovir trebuie ajustată dacă apare insuficiență renală.

7.1 Tratamentul pneumoniilor fungice (Tabelul 72-11)

Dozajul de caspofungină la copii nu este bine stabilit; cu toate acestea, s-a raportat o toxicitate mai mică decât în cazul amfotericinei B.

8. TRATAMENTUL PNEUMONIEI PARAZITARE ȘI PROTOZOARE

Pleurita simplă cu revărsat seros nu trebuie manipulată, dar în abcesul amibian deschis la nivelul plămânului, trebuie adăugată o acoperire antimicrobiană cu spectru larg (Tabelul 72-12).

Tabelul 72-5. Tratament antimicrobian în infecțiile respiratorii *(continuare)*

Diagnostic clinic	*Agent patogen obișnuit*	*Tratament*
Pneumonia prin aspirație	Infecție polimicrobiană cu aerobi și anaerobi orali	Clindamicină, 30 până la 40 mg/kg/zi, po sau im, la fiecare 8 ore Meropenem, 60 mg/kg/zi intravenos, la fiecare 8 ore Dacă se detectează aerobe gram-negative, acoperirea trebuie continuată timp de 10 zile.
Pneumonia lobară dobândită în comunitate	*<3 luni* Enterobacteriaceae	Cefotaximă, 200 mg/kg/zi, la fiecare 6 ore; ceftriaxonă, 50 mg/kg/zi, la fiecare 12 ore, timp de 10 zile Ampicilină, 200 mg/kg/zi în 4 doze plus gentamicină, 5 mg/kg/zi, intramuscular, în 2 doze
	>3 luni până la 5 ani *Streptococcus pneumoniae* *Haemophilus influenzae* tip b *Mycoplasma pneumoniae* *Streptococul* de grup B *Stafilococul auriu* *Chlamydia trachomatis* *Legionella pneumophila* *Streptococcus pneumoniae rezistent* (cu eșec clinic) *Haemophilus influenzae* (O-lactamază pozitiv) cu eșec clinic	Penicilină G, 200.000 U/kg/zi Ampicilină, 200 mg/kg/zi Eritromicină, 50 mg/kg/zi* Penicilină G, 150.000 U/kg/zi Dicloxacilină sau cefalolină, 100 mg/kg/zi Eritromicină, 50 mg/kg/zi* Eritromicină Ceftriaxonă, 80 mg/kg/zi sau cefotaximă, 150 mg/kg/zi*** Vancomicină, 40 mg/kg/zi Cefuroximă, 150 mg/kg/zi sau Amoxicilină/ampicilină cu inhibitori de O-lactamază
Pneumonie interstițială cu empiem	Virus respirator sincițial *Pneumocystis carinii* <3 luni >3 luni Niciun agent cauzal identificat Unii agenți patogeni ai pneumoniei dobândite în comunitate, MRSA	Ribavirină (aerosol) Trimetoprim-sulfametoxazol** Același tratament ca pentru pneumonie Dicloxacilină plus cefuroximă sau cloramfenicol Ceftriaxonă, 75 mg/kg/zi, la fiecare 24 de ore; cefotaximă, 150 mg/kg/zi, la fiecare 8 ore; vancomicină, 40 mg/kg/zi, la fiecare 8 ore, timp de 14 zile
Abces pulmonar putrid	Streptococi anaerobi *Fusobacterium* sp, *Bacteroides* sp	Penicilină G, 150.000 U/kg/zi, intravenos, la fiecare 4 până la 6 ore, timp de 10 zile
Pneumonia nosocomială	bacili Gram-negativi *Pseudomonas aeruginosa* *Enterobacterii, Klebsiella* *Serratia, E. coli* *Acinetobacter, Stenotrophomonas,* bacili gram-negativi , inclusiv MRSA și enterococi rezistenți	Meropenem, 60 mg/kg/zi, la fiecare 8 ore Piperacilină/tazobactam, 240 până la 300 mg/kg/zi, la fiecare 6 până la 8 ore Cefepimă, 150 mg/kg/zi, la fiecare 8 ore cu sau fără gentamicină, 6 până la 7,5 mg/kg/zi, la fiecare 8 ore, și vancomicină, 40 mg/kg/zi, la fiecare 8 ore

* Alte macrolide pot fi utilizate ca alternativă. ** Numai la pacienții imunocompromiși.
*** Numai când este asociat cu un rezultat clinic slab.

Tabelul 72-6. Antibiotice și doze în infecțiile tractului respirator

Antibiotic	*Doza*
Amoxicilină + acid clavulanic	<3 luni: 30 mg/kg/zi la fiecare 12 ore >3 luni: 20 până la 40 mg/kg/zi la fiecare 8 ore, 25 până la 45 mg/kg/zi la fiecare 12 ore Doza maximă: 2 g/24 h
Azitromicină	<15 kg: 10 mg/kg/zi >15 kg: 15 până la 25 mg/kg/zi
Cefalotină	>1 lună școlară: 20 până la 30 mg/kg/greutate la fiecare 4 până la 6 ore Doză maximă: 12 g
Cefuroximă	<1 lună: 20 până la 60 mg/kg/zi la fiecare 12 ore >1 lună: 75 până la 150 mg/kg/zi la fiecare 8 ore Doza maximă: 6 g în 24 de ore
Claritromicină	>12 ani: 7,5 până la 14 mg/kg/zi la fiecare 12 ore
Cloramfenicol	<2 kg: 25 mg/kg/zi >2 kg: 50 mg/kg/zi >3 luni: 50 până la 75 mg/kg/zi la fiecare 6 ore
Ceftriaxonă	Otită medie acută: 50 mg/kg/zi; maxim: 1 g Pneumonie: 75 mg/kg/zi; maxim: 4 g
Eritromicină	30 până la 50 mg/kg/zi la fiecare 6 ore
Eritromicină + sulfisoxazol	Eritromicină: 50 mg/kg/zi Sulfisoxazol: 150 mg/kg/zi la fiecare 6 ore sau 1,25 ml/kg/24 ore Doza maximă: 2 g eritromicină, 6 g sulfisoxazol
Penicilina benzatinică	<6 ani sau <27 kg: 600.000 UI >6 ani sau >27 kg: 1.200.000 UI, IM, doză unică
Aerosol de ribavirină (Viráosle 6 g)	Aerosol de 6 g la fiecare 12 până la 18 ore, timp de 6 până la 7 zile
Trimetoprim-sulfametoxazol	8 până la 10 mg/kg/zi la fiecare 12 ore Infecții severe: 20 mg/kg/zi la fiecare 6 până la 8 ore. Doza maximă: 320 mg/24 ore

Tabelul 72-7. Terapie antivirală

Antiviral	*Doza*	*Observații*
Capsule de amantadină, soluție orală 100 mg, 50 mg/5 ml	*1 până la 9 ani:* 5 mg/kg/zi la fiecare 24 sau 12 ore, doză maximă: 150 mg/24 ore *9 ani* <40 kg: 5 mg/kg/zi la fiecare 12 sau 24 de ore, doză maximă: 200 mg/24 de ore >40 kg: 200 mg/24 h/12 sau 24 h	Expunere, o doză la fiecare 10 zile. Expunere repetată, a se utiliza împreună cu vaccinul antigripal. Tratament simptomatic, continuați timp de 24 până la 48 de ore după dispariția simptomelor
Rimantadină comprimate, 100 mg sol oral, 50 mg/5 ml	Gripa A *Profilaxie:* <10 ani: 5 mg/kg/24 h >10 ani: 100 mg la fiecare 12 ore *Tratament:* >10 ani, <40 kg: 5 mg/kg/24 h timp de 5 până la 7 zile >10 ani, >40 kg: 100 mg, PO la fiecare 12 ore, timp de 5 până la 7 zile	Începeți în primele 48 de ore de la apariția simptomelor
Capsule cu oseltamivir, 75 mg soluție orală, 12 mg/ml	<15 kg: 30 mg, PO la fiecare 12 ore 15 până la 23 kg: 45 mg, administrare orală la fiecare 12 ore 23 până la 40 kg: 60 mg, administrare orală la fiecare 12 ore >40 kg: 75 mg, administrare orală la fiecare 12 ore	Începeți terapia în decurs de două zile de la apariția simptomelor
Zanamivir 5 mg prin inhalare	>7 ani și adulți: Ziua 1: 10 mg inhalat la fiecare 12 ore Zilele 2 până la 5: 10 mg inhalat la fiecare 12 ore	Tratament necomplicat al gripei : începeți în primele două zile de la apariția simptomelor

Tabelul 72-8. Tratamentul tuberculozei

		Doza zilnică		*Dozare intermitentă*		
Droguri	*Prezentare*	*mg/kg*	*Doza zilnică maximă*	*mg/kg*	*Doza zilnică maximă*	*Reacții adverse*
Izoniazidă	Comprimate de 100 mg	10 până la 15	300	15 până la 20	600 până la 800	Hepatită, creșterea AST; ALT, neuropatie periferică, ocazional hipersensibilitate cutanată, trombocitopenie
Rifampicină	Capsule a 300 mg, sirop a 100 mg/5 ml	15	600	15 până la 20	600	Hepatită, hipersensibilitate cutanată, interacțiune medicamentoasă,* IRA, PTI
Pirazinamidă	Comprimate de 500 mg	25 până la 30	1,5 g 2 g	50	2,5 g	Gută, hepatită, hipersensibilitate, artralgie**
Streptomicină	Fco amp 1 g	20 până la 30	1 g	18 ani	1 g	Tulburări vestibulare, pierderea auzului, rareori anemie aplastică
Etambutol*	capsule de 400 mg	20 până la 30	1200 mg	50	2400 mg	Neurită optică, uneori neuropatie periferică

* Interacțiune medicamentoasă cu antiretrovirale.
Poliartralgia asociată cu pirazinamida este sensibilă la utilizarea medicamentelor antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) și nu este legată de hiperuricemie, deci nu reprezintă un motiv pentru întreruperea tratamentului.

Tabelul 72-9. Tratamentul pneumoniei

Ganciclovir		
Dozaj și cale de administrare		***Zile de tratament***
Copii cu vârsta peste trei luni și adulți	Inducție: 10 mg/kg/zi, intravenos la fiecare 12 ore	14 până la 21 de zile
	Întreținere: 5 mg/kg/doză, intravenos la fiecare 24 de ore	5 zile pe săptămână
Adolescenți și adulți	Întreținere orală: 1 gc/8 ore cu alimente	5 zile pe săptămână
Valganciclovir		

Tabelul 72-10. Tratamentul pneumonitei

		Imunocompetent	
	Vârstă	*mg/kg*	*Durată*
HSV neonatal	<35 sdg	40 mg/kg/zi, intravenos la fiecare 12 ore	14 până la 21 de zile
	>35 sdg	60 mg/kg/zi, intravenos la fiecare 8 ore	14 până la 21 de zile
Zoster	>3 luni până la adulți	30 mg/kg/zi sau 1500 mg/ m^2 SC/zi, IV la fiecare 8 ore	7 până la 10 zile
	>12 ani	4 g în 24 de ore, administrare orală în 5 doze. Doza maximă: 3,2 g în 24 de ore	5 până la 7 zile
Varicelă	>3 luni până la adulți	30 mg/kg/zi, intravenos sau 1500 mg/ m^2 SC/zi la fiecare 8 ore	7 până la 10 zile
		80 mg/kg/zi, administrare orală Doza orală maximă la copii: 80 mg/kg/zi	5 zile
		imunocompromis	
VHS-uri	>3 luni până la adulți	750 până la 1500 mg/ m^2 SC/zi, IV la fiecare 8 ore	7 până la 14 zile
		1000 mg, PO/24 h, de 3 până la 5 ori pe zi	7 până la 14 zile
Varicelă sau zona zoster	>3 luni până la adulți	30 mg/kg/zi sau 1500 mg/ m^2 SC/zi IV la fiecare 8 ore	7 până la 10 zile
		250 până la 600 mg/ m^2 SC/doză, PO de 4 până la 5 ori pe zi. Doza orală maximă la copii: 80 mg/kg/zi	7 până la 10 zile

Tabelul 72-11. Tratamentul pneumoniilor fungice

Patogen	*Tratament*	*Doza*	*Observații*
Candidoză pulmonară	Amfotericină B	Inițial: 0,25 până la 0,5 mg/kg/zi	Creșteți doza după cum este tolerat: 0,25 mg/kg/zi. Doza maximă: 1,5 mg/kg/doză; efectuați monitorizarea renală, hepatică și electrolitică.
		Întreținere: 0,25 până la 1 mg/kg/zi în 24 de ore	
	Amfotericină coloidală	2,5 până la 5 mg/kg/zi, intravenos. Concentrație: 2 mg/ml	Rata de perfuzare: 2,5 mg/kg/oră; nu depășiți un timp de perfuzare de 2 ore
	Fluconazol	Nou-născuți: 6 până la 12 mg/kg/zi, PO sau IV (sarcină)	Întreținere: 5 până la 6 mg/kg/doză la fiecare 24 până la 48 de ore, timp de 14 zile
		Copii: 10 mg/kg/zi, PO sau IV (doză de încărcare)	Întreținere: 3 până la 6 mg/kg/zi timp de 10 până la 14 zile
	Caspofungină	<28 zile: 50 mg/ ^{m2} s.c. <28 zile și copii: 70 mg/zi (doză de încărcare)	15 până la 21 de zile de tratament Întreținere: 50 mg/zi timp de 14 până la 21 de zile de tratament
	Voriconazol	2 până la 12 ani, nu se lasă însărcinată; doză inițială: 7 mg/kg la fiecare 12 ore, intravenos, oral 200 mg la fiecare 12 ore	Nu este recomandat copiilor sub doi ani
Histoplasmoză primară simptomatică - severă sau persistentă, cu o durată mai mare de trei săptămâni	Ketoconazol	>2 ani: 3,3 până la 6,6 mg/kg/zi o dată pe zi	Durata tratamentului variază în funcție de dispariția simptomelor
Histoplasmoza cronică progresivă	Amfotericină B	1 mg/kg/zi până la atingerea a 30 până la 45 mg/kg/zi	Tratamentul de elecție pentru histoplasmoză - la pacienții imunocompromiși
	Itraconazol	3 până la 5 mg/kg/zi, PO la fiecare 12 ore	Tratament de consolidare a histoplasmozei severe la pacienții cu HIV. Doza maximă: 400 mg în 24 de ore

(Continuare)

Tabelul 72-11. Tratamentul pneumoniilor fungice *(continuare)*

Patogen	*Tratament*	*Doza*	*Observații*
Pneumonie coccidioidă. Tratamentul bolilor pulmonare progresive severe, al pacienților imunocompromiși și al pacienților cu SIDA.	Amfotericină B	0,25 până la 75 mg/kg/zi, până la 1 până la 1,5 mg/kg/zi de trei ori pe săptămână	Doză totală de 1 până la 1,25 g
	Ketoconazol	200 până la 400 mg/zi	
	Itraconazol	100 până la 200 mg/zi	
Aspergiloză pulmonară. Tratament în prezența hemoptiziei, aspergilozei pulmonare invazive, aspergilozei otomastoiditei	Amfotericină B	0,25 până la 0,75 mg/kg/zi până la 1 până la 1,5 mg/kg/zi de trei ori pe săptămână	Durata tratamentului va depinde de dispariția simptomelor
	Caspofungină	<28 zile: 50 mg/ ^{m2} s.c. <28 zile și copii: 70 mg/zi (doză de încărcare)	15 până la 21 de zile de tratament. Doză de întreținere: 50 mg/zi timp de 14 până la 21 de zile
	Voriconazol	2 până la 12 ani, nu se lasă însărcinată; doza inițială: 7 mg/kg la fiecare 12 ore, intravenos, oral 200 mg la fiecare 12 ore	Nu este recomandat copiilor sub doi ani
Criptococoză pulmonară	Amfotericină B	0,25 până la 0,75 mg/kg/zi până la 1 până la 1,5 mg/kg/zi de trei ori pe săptămână	Durata tratamentului va depinde de dispariția simptomelor
	Fluconazol	Nou-născuți: 6 până la 12 mg/kg/zi, PO sau IV (sarcină)	Întreținere: 5 până la 6 mg/kg/doză la fiecare 24 până la 48 de ore timp de 14 zile
		Copii: 10 mg/kg/zi, PO sau IV (doză de încărcare)	Întreținere: 3 până la 6 mg/kg/zi timp de 10 până la 14 zile
Zigomicoză	Amfotericină B	0,25 până la 0,75 mg/kg/zi până la 1 până la 1,5 mg/kg/zi	Durata tratamentului va depinde de dispariția simptomelor
	Amfotericină coloidală	Se începe cu 1 mg/kg/zi și se continuă cu 3 până la 4 mg/kg/zi	

Tabelul 72-12. Tratamentul pneumoniilor parazitare

Pneumonia *cu Pneumocystis carinii* (pneumonie interstițială)	Trimetoprim cu sulfametoxazol	15 până la 20 mg/kg/zi de trimetoprim cu 75 până la 100 mg/kg de sulfametoxazol, la fiecare 6 până la 8:00; doză maximă: 320 mg/24 h	14 până la 21 de zile; evitați la pacienții alergici la sulfamide
	Atovaquonă	750 mg la fiecare 8 ore, PO	21 de zile, utilizarea pediatrică este încă în studiu
	Izotionă de pentamidină	3 până la 4 mg/kg/zi, doză unică intravenoasă	14 până la 21 de zile
Toxoplasma gondii	Pirimetamină + sulfadiazină	Pirimetamină: 1 mg/kg/zi. Doză maximă : 25 mg, administrare orală. Sulfadiazină: 85 mg până la 100 mg/kg/zi Doză maximă: 8 gc/6 ore	Tratament timp de șase săptămâni; - sulfadiazina nu este produsă în Mexic; monitorizați alergiile la sulfamide. Tratamentul trebuie însoțit de acid pollinic 3 până la 5 mg la fiecare 72 de ore.
	Pirimetamină + trimetoprim cu sulfametoxazol	Pirimetamină: 1 mg/kg/zi. Doza maximă, 25 mg; și 15 până la 20 mg/kg/zi de trimetoprim cu 75 până la 100 mg/kg de sulfametoxazol, la fiecare 6 până la 8 ore; doza maximă, 320 mg/24 h	Tratament timp de șase săptămâni; acesta trebuie însoțit de leucovorin
	Pirimetamină + clindamicină	Clindamicină: 10 până la 30 mg/kg/zi, PO, la intervale de 6 până la 8 ore, 25 până la 4 mg/kg/zi, IM/IV la intervale de 6 până la 8 ore	La pacienții care nu tolerează sulfații și când este necesară administrarea intravenoasă de clindamicină fără pirimetamină
Pneumonia *cu Ascaris*	Piperacină	75 mg/kg/zi, PO, timp de două zile până la 150 mg/kg	Doza maximă: 3,5 g/24 h
	Metronidazol	IV: 30 mg/kg/zi și PO: 35 până la 50 mg/kg/zi la fiecare 8 ore timp de 10 zile	Doza maximă: 4 g/zi
	Tinidazol	50 mg/kg/zi c/12 h timp de 5 zile, PO	
Chist hidatic pulmonar *(Taenia equinococcus granulosus*)	Albendazol	10 până la 14 mg/kg/zi, trei cicluri de 28 de zile cu intervale de pauză de 14 zile	Tratament indicat la: *a*) pacienți inoperabili; *b)* chisturi multiple situate în două sau mai multe organe; *c*) chisturi comunicante; *d*) chisturi secundare
	Praziquantel	30 mg/kg/zi, 10 zile pe cale orală	
Paragonimiază	Praziquantel	25 mg/kg la fiecare 8 ore, timp de o zi	Monitorizați reacțiile adverse ale fiecărui medicament (diaree, cefalee, greață)
	Albendazol	10 până la 14 mg/kg/zi, 3 zile	
	Binațional	30 până la 50 mg/kg, 10 până la 15 doze în zile alternative	

BIBLIOGRAFIE

Abdullah F, Owayed A, Campbell D, Wang E. Cauzele subiacente ale - pneumoniei recurente la copii. *Arch Pediatr Adolesc Med,* 2000;154:190-194.

Adnet F, Baud F. Relația dintre scala de comă Glasgow și pneumonia de aspirație. *Lancet,* 1996;348:123-4.

Subcomitetul Academiei Americane de Pediatrie pentru Managementul Otitei Medii Acute. Diagnosticul și managementul otitei medii acute. *Pediatrics* , 2004;113:1451-65.

Anón JB, Jacobs MR, Poole MD, Ambrose PG, Benninger MS, Hadley JA, *et al.* Parteneriatul pentru sănătatea sinusurilor și a alergiilor. Ghiduri de tratament antimicrobian pentru rinosinuzita bacteriană acută. *Otolaryngol Head Neck Surg,* 2004;130(1 supl):1-45.

Bartlett GJ. Carte de buzunar despre terapia bolilor infecțioase 2005-2006. Ediția a 30-a. Philadelphia: Lippincott Williams și Wilkins, 2005.

Bisno AL, Gerber MA, Gwaitney JM, Jr, Kaplan EL, Schwartz RH. Societatea Americană de Boli Infecțioase. Ghiduri practice pentru diagnosticul și gestionarea faringitei streptococice de grup A. *Clin Infect Dis,* 2002;35:113-25.

Cabello C, Olvera R, Villalba J, Martínez L, Manjarrez ME. Agenți virali și bacterieni care cauzează infecții respiratorii acute la sugarii cu vârsta sub 5 ani dintr-o comunitate din sudul orașului Mexico. *Inter J Tub Lung Dis,* 1997;1(5):S120.

Cassiere HA, Niederman MS. Pneumonie prin aspirație, pneumonie lipoidă și abces pulmonar. În: Baum GL, Crapo JD, Celli BR, Karlinsky JB (eds). Manual de boli pulmonare. Ediția a 6-a. Vol. 1. Philadelphia: Lippincott - Raven, 1998:645-55.

Comitetul Național de Pneumologie, Subcomitetul de Epidemiologie, Comitetul Național pentru Boli Infecțioase. Ghid pentru diagnosticul și tratamentul infecțiilor acute ale căilor respiratorii inferioare la copiii sub 2 ani. *Arch Argent Pediatr,* 2006;104(2):159-176.

Cortés B. Pneumonie recurentă la copii. În: Hernández E, Furuya MEY. Boli respiratorii pediatrice. 1-a ed . Mexic: El Manual Moderno, 2002:203-208.

Dowell SF, Schwartz B, Phillips WR. Utilizarea adecvată a antibioticelor pentru infecțiile URI la copii: Partea a II-a. Tuse, faringită și răceală comună. - Echipa de consens pediatrică privind infecțiile URI. *Am Fam Physician,* 1998;58:1335-42,1345.

Fisher GR, Boyce GT. Bolile infecțioase pediatrice ale lui Moffet. O abordare orientată spre probleme. Ediția a 4-a. Philadelphia: Lippincott Williams și Wilkins , 2005.

Georges CB. Pneumonie prin aspirație, empiem pulmonar și abces pulmonar . În: Tintinalli JE, Krome RL, Ruiz E. Medicină de Urgență. Ediția a 4-a . Mexic: McGraw-Hill Interamericana, 1998.

Gleeson K, Eggli DF, Maxwell SL. Aspirația cantitativă în timpul somnului la subiecții normali. *Chest,* 1997;111:1266-72.

González SN, Saltigeral SP. Ghid de antimicrobiene, antivirale, antiparazitare , antifungice și imunomodulatoare. Ediția a 7-a . Mexic: Editorial Trillas, 2006.

González SN, Torales NT, Gómez BD. Infectologie clinică pediatrică. Infecții ale sistemului respirator. Ediția a 7-a. Mexic: McGraw-Hill Interamericana, 2004.

Gorbach SL, Bartlett JG, Blaclow NR. Boli infecțioase. Infecții pluropulmonare. Philadelphia: WB Saunders. Volumul 1: 460-526.

Lodha R, Puranik M, Natchu UCM, Kabra SK. Pneumonie recurentă în drenul pediatric: profil clinic și cauze subiacente. *Acta Paediatr,* 2002; 91:1170-1173.

Manjarrez ME. Virusul sincițial respirator și rolul său în infecțiile respiratorii acute. *Rev Inst Nac Enf Resp Méx* , 1991;4(3):161-169.

Marik PE. Asistență medicală primară: Pneumonită prin aspirație și pneumonie prin aspirație . *New Engl J Med,* 2001;344(9):665-671.

O'Brien KL, Dowell SF, Schwartz B, Marcy SM, Phillips WR, Gerber MA. Tusea/bronșita - principii ale utilizării judicioase a agenților antimicrobieni. *Pediatrics,* 1998;101:178-81.

Rentería Cárdenas A (ed.). Prontuario de infectología pediátrica. Asocia ción Mexicana de Infectología, AC. San Luis Potosí, Mexic, 2006.

Tiwari T, Murphy TV, Moran J. Programul Național de Imunizare, CDC. Agenți antimicrobieni recomandați pentru tratamentul și profilaxia post-expunere a tusei convulsive: ghiduri CDC 2005. *MMWRRecomm Rep,* 2005;54(RR-14):1-16.

Wong DM, Blumberg DA, Lowe GL. Ghiduri pentru utilizarea antibioticelor în infecțiile acute ale tractului respirator superior. Academia Americană a Medicilor de Familie, 2006. www.aafp.org/afp .

Yoneyama T, Yoshida M, Matsui T, Sasaki H. Îngrijirea orală și pneumonia. *Lancet , 1999* ;354:515.

CAPÍTULO 73

Imunodeficiențe și infecții ale tractului respirator

Dr. José Antonio Ortega Martell / Dr. Miguel Ángel Rosas Vargas / Dr. Esther Valencia Barajas

Conținut

- 1. Introducere
- 2. Defecte funcționale fagocitar
  - 2.1 Boala granulomatoasă cronică (CGD)
- 3. Deficiențe aderenței leucocitare
  - 3.1 Deficitul de aderență leucocitară tip 1 (LAD1)
  - 3.2 Deficitul de aderență leucocitară tip 2 (LAD2)
- 4. Neutropenie
  - 4.1 neutropenie ciclică
- 5. Sindroame cu imunodeficiență bine definită
  - 5.1 Sindromul Wiskott-Aldrich
  - 5.2 Sindromul DiGeorge
- 6. Imunodeficiențe primar din cauza deficitului de anticorpi
  - 6.1 Deficiență selectivă de IgA
  - 6.2 Imunodeficiența variabilă comună
- 7. Agammaglo Bulinemia legată de X (XLA)
- 8. Sindromul hiper-IgM
- 9. Sindromul hiper-IgE
- 10. Deficiență de Subclase de IgG
- 11. Sindromul de imunodeficiența dobândită (SIDA)
  - 11.1 Manifestări pulmonare
  - 11.2 Infecții pulmonare
  - 11.3 Infecții micobacteriene
  - 11.4 Infecții virale
- Literatură

1. INTRODUCERE

Deși se consideră că imunodeficiențele primare (BIP) sunt rare, în prezent există peste 500.000 de cazuri în Statele Unite. În fiecare an, sunt diagnosticate 50.000 de cazuri noi, iar boala poate fi prezentă la până la 1 din 2.000 de nou-născuți vii. Motivul exact al acestei creșteri este necunoscut; cu toate acestea, se poate datora unei mai bune înțelegeri a bolilor de către medici, unor teste de diagnostic mai sofisticate și îmbunătățirilor terapiei intensive care prelungesc supraviețuirea acestor pacienți până la stabilirea unui diagnostic corect. Majoritatea BIP-urilor sunt diagnosticate la sugari sau preșcolari, cu un raport bărbați-femei de 5:1; cu toate acestea, 40% sunt diagnosticate

până la adolescență sau la începutul vieții adulte, moment în care distribuția între bărbați și femei este egală.

Recunoașterea timpurie a imunodeficienței primare (BIP) este esențială pentru inițierea unui tratament adecvat, creșterea supraviețuirii și limitarea daunelor. A fost elaborată o listă de semne de alarmă pentru a ajuta medicul pediatru sau medicul de familie să determine care semne sunt considerate anormale și care pacienți necesită investigații imunologice suplimentare; lista modificată a acestor semne este prezentată în Tabelul 73-1.

2. DEFECTE ALE FUNCȚIEI FAGOCITARE

Fagocitele, care includ leucocitele polimorfonucleare și monocitele, sunt componente ale sistemului imunitar înnăscut. Ele formează prima linie de apărare împotriva microorganismelor patogene și sunt recrutate în țesuturi ca răspuns la invazia microbiană. Defecte în această cale de răspuns imun pot apărea în producția, recrutarea și activitatea bactericidă a fagocitelor, manifestându-se prin formarea de abcese în zone neobișnuite, cum ar fi ficatul, mușchii și cavitatea abdominală, precum și ulcere orale, separarea întârziată a cordonului ombilical și pneumonie severă.

2.1 Boala granulomatoasă cronică (CGD)

Imunodeficiențele primare care afectează în principal fagocitele predispun în mod special pacienții la infecții severe. Granulomatoza cronică cu poliangeită (CGDA) este cauzată de un defect în reducerea NADPH, complexul enzimatic responsabil pentru generarea ionilor de superoxid. Această boală este caracterizată prin infecții recurente, care pun viața în pericol, cauzate de bacterii și fungi catalazo-pozitivi, care formează în mod caracteristic granuloame mari, în principal în plămâni, piele, ganglioni limfatici și ficat. Agenții patogeni implicați frecvent includ *Staphylococcus aureus, Serratia marcescens, Nocardia sp* . și *Aspergillus fumigatus.*

Când este prezentă pneumonia, etiologia este aproape întotdeauna reprezentată de bacterii gram-negative. Abcesul hepatic stafilococic este patognomonic pentru pneumonia gestațională cronică (PCG), iar diagnosticul se pune cu testul de reducere cu nitroblue tetrazoliu (NAT), care determină capacitatea neutrofilelor activate de a produce radicali de oxigen care reduc NAT la un albastru insolubil, ce poate fi observat microscopic pe neutrofile. Pacienții necesită profilaxie cu trimetoprim-sulfametoxazol, care reduce frecvența infecțiilor, în special a stafilococilor; cu toate acestea, infecțiile...

speciile *de Aspergillus* sunt adesea fatale. Din fericire, Gallin și colab. au demonstrat că profilaxia cu itraconazol a redus riscul de

Cuadro 73-1. Signos de alarma para sospechar inmunodeficiencias primarias

Signo	*Característica*
Otitis media	>8 en un año; mastoiditis
Infecciones sinusales	>2 en un año
Neumonías	>2 en un año; bronquiectasias
Abscesos profundos recurrentes	De piel o de otros órganos
Infecciones graves	>2 en toda su vida (meningitis osteomielitis o sepsis)
Falla con inmunización	Infección evasiva con *S. pneumoniae, H. influenzae*
Candidiasis	Persistente en boca o generalizada
Infección por oportunistas	*P. carinii, A. fumigatus, Serratia* sp.
Antibióticos	>2 meses sin efectividad
Antibióticos IV	Necesidad de antibióticos IV para lograr efectividad
Falla para crecer	--
Historia familiar de inmunodeficiencia	Positiva

Modificado de The Jeffrey Modell Foundation.

infecții fungice la pacienții cu boală renală cronică (CGD). În plus, un studiu clinic multicentric a arătat beneficii clinice semnificative odată cu utilizarea interferonului-gamma (IFN-γ), astfel încât o recomandare actuală de profilaxie pentru pacienții cu CGD este trimetoprim-sulfametoxazol, 5 mg/kg/zi în două doze divizate, plus itraconazol, 100 mg/kg/zi pentru pacienții cu greutatea <50 kg și 200 mg/kg/zi pentru pacienții cu greutatea >50 kg, plus IFN-γ, 50 pg/m² administrat ^{subcutanat} , de trei ori pe săptămână, la toți pacienții cu CGD, indiferent de genotip.

3. DEFICIENȚE DE ADEZIUNE LEUCOCITARĂ

Aderența leucocitelor la endoteliul altor leucocite și bacterii este esențială pentru capacitatea leucocitelor de a comunica și de a migra către locul inflamației și de a opri infecția. Leucocitele aderă la endoteliu prin intermediul unor molecule numite selectine, iar apoi, pe endoteliul activat, utilizează integrine pentru a se lega de moleculele de adeziune. Defectele acestor căi induc fenomene de răspuns inflamator slab, fiind raportate mai multe sindroame care afectează aderența leucocitelor.

3.1 Deficit de aderență leucocitară tip 1 (DALI)

Este o boală autosomal recesivă cauzată de mutații în lanțul comun de integrine β2 din gena 21q22.3; se prezintă de obicei cu infecții severe, recurente. Pacienții cu fenotip sever (<1% expresie normală a CD18) pe neutrofile au antecedente de separare a cordonului ombilical după 30 de zile, omfalită, leucocitoză persistentă și gingivită distructivă cu pierdere progresivă a dinților, infecții recurente ale pielii, tractului respirator superior și inferior, intestinale și perirectale. Agenții cauzali sunt *Staphylococcus aureus* și bacteriile gram-negative, care provoacă leziuni necrozante și ulcerative . Tratamentul necesită debridare, pe lângă antibioticul adecvat.

Expresia clinică a fenotipului moderat DAL1 (1 până la 30% din expresia normală a CD18) asupra neutrofilelor este ușoară, cu un risc scăzut de infecții severe, rezultând o speranță de viață lungă; cu toate acestea, leucocitoza și boala parodontală sunt aproape întotdeauna prezente, deoarece aderența la alte granulocite, fagocitoza mediată de complement și citotoxicitatea mediată celular dependentă de anticorpi sunt, de asemenea, scăzute; cu toate acestea, fagocitoza mediată de IgG, producția de superoxid și eliberarea primară și secundară de granule nu sunt afectate.

3.2 Deficit de aderență leucocitară tip 2 (DAL2)

Este o boală autosomal recesivă, recunoscută pentru asocierea sa cu infecții recurente și afectarea aderenței leucocitelor ; cu toate acestea, se știe acum că se datorează unei erori congenitale a metabolismului fucozei, cauzată de mutații în gena transportorului de fucoză difosfat guanozină, și, prin urmare, este cunoscută acum sub numele de boală congenitală de glicozilare. Diagnosticul se pune prin citometrie în flux pentru CD15. Terapia constă în înlocuirea orală a fucozei, iar rezultatul este în general satisfăcător, cu o scădere a numărului de infecții.

4. NEUTROPENIE

Mecanismele neutropeniei la copii includ scăderea producției de neutrofile, creșterea distrugerii, sechestrării și diluării, precum și o combinație a acestor mecanisme. Diagnosticul diferențial cu - bolile congenitale sau ereditare este mai important la nou-născuți și preșcolari decât la adulți, deși cauzele dobândite sunt mai frecvente în timpul copilăriei.

4.1 neutropenie ciclică

o scădere regulată și repetitivă a neutrofilelor din sângele periferic la intervale de 21 de zile; apare de obicei la sugari sau preșcolari și se pot dezvolta infecții care pun viața în pericol, cum ar fi - *septicemia cu Clostridium,* peritonita acută, septicemia *cu Staphylococcus aureus* și gingivita cronică; modificarea este cauzată de o mutație a genei ELA2, de obicei la situsul activ al elastazei neutrofile; cu toate acestea, această mutație nu modifică substratul enzimatic de la situsul activ, dar poate altera domeniul transmembranar și poate induce o acumulare granulară excesivă de elastază; localizarea anormală a proteinei poate duce la o creștere ciclică a apoptozei precursorilor mieloizi, iar atunci când este asociată cu mutații ale receptorului factorului de stimulare a coloniilor de granulocite, provoacă *neutropenie congenitală severă* (sindromul Kostman).

5. SINDROMURI DE IMUNODEFICIENȚĂ BINE DEFINIT

Deși există și alte sindroame, vor fi analizate doar următoarele:

1. Sindromul Wiskott-Aldrich.
2. Sindromul DiGeorge.

5.1 Sindromul Wiskott-Aldrich

Sindromul Wiskott-Aldrich clasic (WAS) este o imunodeficiență legată de cromozomul X cu un fenotip clinic caracteristic , inclusiv trombocitopenie, limfopenie cu trombocite mici, eczeme, infecții recurente, tendință spre boli autoimune și malignitate. Este cauzat de o mutație în gena proteinei WAS (WASP). Forma ușoară de WAS cu trombocitopenie cronică sau intermitentă legată de cromozomul X (XLT) și neutropenie legată de cromozomul X sunt discutate aici ca diagnostice diferențiale pentru WAS. Eczema este o manifestare foarte frecventă a WAS clasic la sugari și preșcolari. Principalele constatări pentru diagnosticul WAS clasic și XLT sunt trombocitopenia și

trombocitele mici. Otita medie cu drenaj seropurulent, de obicei pneumonie bacteriană și infecțiile cutanate sunt manifestări frecvente în primele șase luni de viață. Pacienții cu forma TLX au mai puține eczeme și infecții mai ușoare, astfel încât TLX este de obicei diagnosticat ca trombocitopenie idiopatică. Bolile autoimune apar la până la 40% dintre pacienții cu WAS; cele mai frecvente sunt anemia hemolitică autoimună, vasculita și boala renală. Malignitatea este asociată cu până la 13% din WAS clasice, iar diagnosticul se pune prin citometrie în flux cu analiza mutației genei WASP.

Tratamentul rămâne o provocare, în special în fenotipurile atenuate, unde istoricul natural al bolii este mai puțin previzibil; diagnosticul la timp este crucial pentru profilaxie și răspunsul la tratament. Pacienții cu mutații WASP și limfopenie sunt candidați pentru *profilaxia cu Pneumocystis carinii.* Dacă răspunsul la proteine sau antigene polizaharidice este defectuos, ceea ce este mai frecvent în WASP clasic, acești indivizi sunt candidați pentru imunoglobulină intravenoasă profilactică (IVIG). Dacă infecția se dezvoltă în ciuda acestei profilaxii, aceștia sunt candidați pentru perfuzie intravenoasă continuă de antibiotice, asigurând acoperirea împotriva bacteriilor, virusurilor și fungilor. Imunizarea cu vaccinuri inactivate nu este contraindicată; cu toate acestea, răspunsul anticorpilor poate fi scăzut și trebuie monitorizat. Nu se recomandă doze suplimentare în cazul vaccinurilor vii; doze mari de IVIG combinate cu antivirale sunt indicate după expunerea la virusul varicelo-zosterian.

5.2 Sindromul DiGeorge

Se caracterizează prin trăsături faciale distinctive, defecte ale inimii, glandelor parotide și timusului, deși este în general grupată ca o deleție a genei 22q11.2; doar 90% dintre pacienți prezintă această anomalie, rezultând grade variabile de imunodeficiență. Pacienții cu funcție normală sau scăzută a celulelor T și număr scăzut de celule T sunt cunoscuți ca având sindrom DiGeorge incomplet, în timp ce cei fără un răspuns proliferativ și fără celule T sunt cunoscuți ca având sindrom DiGeorge complet. Acest lucru duce la o urgență medicală, deoarece pacienții pot deceda înainte de vârsta de un an dacă nu sunt tratați complet. Citometria în flux este utilă pentru evaluarea nivelului de imunodeficiență (parțială sau completă).

6. IMUNODEFICIENȚE PRIMARE DACĂTUITE DEFICITULUI DE ANTICORPI

Printre imunodeficiențele primare, bolile cu deficit de anticorpi sunt cele mai frecvente la om . Simptomele apar adesea nu decât după primul an de viață, deoarece IgG transmise pasiv de mamă scad sub niveluri protectoare până la vârsta de un an. Spectrul lor este variabil, de la cele mai severe, cu o absență totală a limfocitelor B și a imunoglobulinelor serice (Ig), până la un deficit selectiv de anticorpi cu Ig normale. Spre deosebire de deficiențele celulelor T, pacienții cu deficit de anticorpi sunt asimptomatici până la vârsta de nouă luni, când anticorpii materni au scăzut deja la niveluri subprotectoare. Aceștia sunt de obicei susceptibili la infecții cu organisme încapsulate și, în general, nu au probleme cu ciupercile sau virusurile. Nu se observă deficit de creștere (Tabelul 73-2).

6.1 Deficiență selectivă de IgA

Această deficiență este cea mai frecventă dintre tulburările imunodeficienței primare (BIP); se caracterizează prin <10 mg/100 ml sau absența totală a IgA în ser și secreții ; prevalența sa la caucazieni este de 1 la 300 până la 500 de nașteri vii; majoritatea pacienților sunt asimptomatici clinic; lipsa răspunsului anticorpilor sau deficitul subclasei IgG a fost asociat cu o prezentare clinică mai severă, cu infecții gastrointestinale și sinopulmonare. Baza moleculară pentru cauzarea deficitului de IgA este necunoscută; cu toate acestea, există un defect de diferențiere terminală în celulele B, iar plasmocitele producătoare de IgA nu se maturizează, astfel încât acești pacienți au un răspuns anticorp specific la infecție sau imunizare și nu prezintă anomalii ale celulelor T. La unii pacienți, este strâns legată de imunodeficiența variabilă comună (CVID), sugerând că există baze moleculare comune în fiziopatologia lor. Cu toate acestea, evoluția deficitului de IgA este mult mai ușoară, fără complicațiile observate în CVID, cum ar fi granulomatoza multisistemică și malignitatea.

Deficitul de IgA este asociat cu boli autoimune, cum ar fi lupusul eritematos sistemic, artrita reumatoidă și purpura trombocitopenică imună.

Nu există un tratament specific pentru acești pacienți; antibioticele sunt prescrise persoanelor cu infecție acută; în unele cazuri, în ser s-au găsit anticorpi anti-IgA, așadar transfuzia cu sânge sau produse ale acestuia poate provoca o reacție.

6.2 Imunodeficiența variabilă comună

Este cea mai frecventă patologie a sindromului de deficit de anticorpi , iar manifestarea predominantă este hipogamaglobulinemia.

Prevalența sa a fost estimată la 1 din 25.000 până la 50.000 de cazuri; este un sindrom eterogen caracterizat prin niveluri de IgG de obicei mai mici de 400 mg/100 ml și niveluri de IgA și

Cuadro 73-2. Consenso para el uso de IVIG en inmunodeficiencias primarias

Obtener consentimiento informado
Incrementar IgG >500 mg/100 ml
Dosis: 400 a 800 mg/kg/3 a 4 semanas. Por cada 100 mg de IVIG administrados incrementa el nivel sérico de IgG en 250 mg/100 ml posinfusión y en 125 mg/100 ml a las cuatro semanas
Premedicar con antiinflamatorios, antihistamínicos y corticoesteroides
Exámenes basales (HBsAg, HCV, PCR, pruebas de función hepática) Repetir IgG y pruebas de función pulmonar cada tres a seis meses

Modificado de Knutsen AP. Conventional treatment of primary immunodeficiency disorders. *Pediatr Asthma Allergy Immunol,* 2005;18:140-145.

IgM cu două deviații standard sub normalul corespunzătoare vârstei. Acești pacienți prezintă un răspuns specific antigenului cu anticorpi absenți sau sever diminuați. În multe cazuri, diagnosticul nu se pune până la vârsta adultă, iar principalele constatări clinice sunt infecțiile respiratorii și gastrointestinale. Este o imunodeficiență umorală, iar patogeneza sa se datorează anomaliilor limfocitelor B. Cu toate acestea, defectul imunitar precis este neclar, dar au fost descrise patru mutații genetice. Atunci când există o scădere a numărului de celule B de memorie, aceasta este asociată cu complicații mai grave, inclusiv boala granulomatoasă și autoimunitate. De asemenea, a fost asociat cu modificări celulare, inclusiv defecte proliferative, apoptoză accelerată a celulelor T, producție insuficientă de IL-2 și IL-10 și disfuncție a celulelor dendritice. Complicațiile pulmonare sunt cea mai frecventă cauză de morbiditate și mortalitate cauzată de bronșiectazii rezultate în urma infecțiilor pulmonare cronice sau recurente. Prin urmare, implicarea unui imunolog clinician este necesară pentru monitorizarea funcției pulmonare și efectuarea tomografiei computerizate de înaltă rezoluție. Boala granulomatoasă multisistemică, care afectează în principal plămânii, și boala limfoproliferativă (limfomul cu celule B) sunt asociate cu deces prematur. Complicațiile gastrointestinale sunt prezente în 48% din cazuri, diareea cronică fiind principala manifestare. Autoimunitatea se observă în 25% din cazuri; purpura trombocitopenică imună și anemia hemolitică autoimună sunt cele mai frecvente.

7. AGAMAGLOBULINEMIA LIGATĂ AX (XLA)

Aproximativ 85% dintre pacienții cu hipogamaglobulinemie cu debut precoce și absența celulelor B sunt bărbați și au XLA sau boala Bruton. Acești pacienți s-au dovedit a avea mutații în gena care codifică tirozin kinaza, care este exprimată în principal în celulele B. În această boală, infecțiile bacteriene recurente cauzate de organisme încapsulate apar de obicei în ultimul trimestru al primului an de viață și, în 60% din cazuri, acestea se prezintă la nivelul tractului respirator superior. *H. influenzae* și *S. pneumoniae* sunt agenții cauzali, iar semnele inflamatorii recurente în organele sensibile, cum ar fi urechea medie, sinusurile paranazale și plămânii, trebuie menționate . Cu toate acestea, țesuturile limfoide (adenoizi, ganglioni limfatici și splina) sunt reduse în dimensiuni, spre deosebire de pacienții cu CVID, care prezintă hiperplazie. Diagnosticul precoce este esențial pentru îmbunătățirea prognosticului, iar prin utilizarea antibioticelor cu spectru larg și a IVIG, se pot obține niveluri de IgG mai mari de 800 mg/100 ml, care sunt necesare pentru a preveni complet sinuzita cronică, bronșiectazia și infecțiile enterice.

8. SINDROMUL HIPER-IgM

Acestea reprezintă un grup de imunodeficiențe primare caracterizate printr-un defect în semnalizarea ligandului CD40 care afectează celulele B; se manifestă cu niveluri scăzute de IgA, IgG și IgE, dar niveluri ridicate de IgM; forma legată de cromozomul X cu hiper-IgM (HIGM1) cu o mutație în gena situată pe brațul lung al cromozomului X (Xq26-27) care codifică ligandul CD40, exprimat de limfocitele T CD4+, este cea mai frecventă și afectează în principal copiii (65 până la 70%) de la început, cu infecții bacteriene severe recurente ale tractului respirator superior și inferior; sunt susceptibile la *pneumonia cu Pneumocystis carinii,* care poate fi manifestarea inițială a bolii; cu toate acestea, există alte patru variante exprimate de celulele B și legate de genotipul hiper-IgM, asociate cu un fenotip ușor, debut tardiv și supraviețuire prelungită; sunt caracterizate prin infecții bacteriene recurente ale tractului respirator și gastrointestinal; La acești pacienți, debutul este în general în timpul vârstei școlare și, spre deosebire de XLA, aceștia se prezintă cu hipertrofie marcată a ganglionilor limfatici, inclusiv amigdalele, ganglionii limfatici și splina. În HIGM1, centrii germinativi sunt absenți, iar nivelurile de IgM pot fi semnificativ crescute, depășind 1.000 mg/100 ml. Acești pacienți pot produce anticorpi IgM și izohemaglutinine, care sunt prezente după expunerea la un antigen, dar răspunsul secundar IgG este semnificativ diminuat sau absent. Numărul limfocitelor T și răspunsul lor proliferativ la mitogeni și antigeni sunt normale. Diagnosticul se pune prin demonstrarea defectului de expresie a ligandului CD40 pe limfocitele din sângele periferic. Tratamentul conservator constă în administrare profilactică de imunoglobuline intravenoase (IVIG) la o doză de 400 până la 600 mg/kg pe lună. Sugarii cu HIGM1 sunt deosebit de susceptibili la dezvoltarea pneumoniei cu Pneumocystis carinii *, așa că* aceștia ar trebui să primească profilaxie cu trimetoprim-sulfametoxazol, iar pacienții cu neutropenie persistentă severă necesită tratament cu factor de stimulare a coloniilor de granulocite.

9. SINDROMUL HIPER-IgE

Este o imunodeficiență primară rară. Constatările caracteristice includ abcese cutanate și pulmonare recurente, eczeme severe, pneumonie recurentă cu formare de pneumatocel și niveluri serice de IgE mai mari de 2.000 UI/100 ml. Infecțiile repetate induc abcese pulmonare, pneumotorax, emfizem pulmonar și bronșiectazie. Șaptezeci la sută dintre pacienți prezintă patru sau mai multe episoade pe an de infecții ale tractului respirator superior, cum ar fi sinuzita, otita medie și mastoidita; cu toate acestea, cea mai caracteristică trăsătură este pneumonia recurentă, care apare o dată pe an la 90% dintre pacienți, iar 76% raportează trei sau mai multe pneumonii pe an, dintre care 77% prezintă complicații precum bronșiectazia și pneumatocelul. Ciclul de infecție și distrugere pulmonară este exacerbat și mai mult de suprainfecția cu *Pseudomonas* sau *Aspergillus fumigatus.* La nou-născuți, manifestarea inițială poate fi dermatită severă, cu niveluri foarte ridicate de IgE. Spectrul clinic observat la copiii de vârstă școlară sau adolescenți nu este ușor evident, ceea ce face esențiale suspiciunea clinică, monitorizarea și tratamentul la timp al infecțiilor respiratorii sau cutanate. În timpul anilor școlari, mulți pacienți pot dezvolta anomalii ale metabolismului dentar, facial și osos. Varianta autozomal recesivă a sindromului hiper-IgE a fost descrisă la unii pacienți, iar acești pacienți, în mod caracteristic, nu prezintă anomalii scheletice sau dentare și nu dezvoltă pneumatocel; cu toate acestea, prezintă vasculită, autoimunitate, afectarea sistemului nervos central, un prognostic rezervat și mortalitate ridicată. Când este prezentă o infecție pulmonară, este necesară terapia antibiotică intravenoasă împotriva *Staphylococcus aureus, Haemophilus influenzae* și *Streptococcus pneumoniae* pentru a preveni bronșiectazia și pneumatocelul.

10. DEFICIT DE SUBCLASS IgG

Deficitul de IgG2 este definit ca niveluri serice ale subclasei IgG >2 DS sub valoarea normală pentru vârstă. Deficitul de IgG2 este mai frecvent la copii, în timp ce deficitul de IgG3 este mai prevalent la adulți. Aceste deficiențe sunt asociate cu infecții recurente ale tractului respirator superior și inferior. Agenții

patogeni sunt bacteriile și virusurile respiratorii, deoarece IgG2 este important în răspunsul la antigenele polizaharidice; prin urmare, acest deficit este de obicei asociat cu infecțiile cu *H. influenzae* sau *S. pneumoniae* . Mulți pacienți nu sunt capabili să producă anticorpi specifici după imunizarea cu antigene polizaharidice, dar alții pot fi asimptomatici.

11. SINDROMUL DE IMUNODEFICIENȚĂ DOBÂNDITĂ (SIDA)

La câteva zile după infecția inițială cu HIV-1, 50 până la 90% dintre pacienți dezvoltă semne și simptome cunoscute sub numele de „sindrom retroviral acut", caracterizat prin febră, dureri în gât, limfadenopatie, erupție maculopapulară, mialgie, artralgie și ulcerații mucocutanate. Faringita non-exudativă apare la 70% dintre pacienți; ulcerele orale pot fi prezente din primele zile și pot dura o săptămână. Febra apare la toți pacienții cu SDRA; limfadenopatia se observă după o săptămână și este de obicei nedureroasă; erupția este de obicei distală. Febra, faringita și limfadenopatia pot imita mononucleoza infecțioasă (MI); deși limfocitoza atipică este rară în SDRA, trebuie făcut un diagnostic diferențial între aceste afecțiuni (Tabelul 73-3).

În ciuda îmbunătățirilor în tratamentul copiilor infectați cu HIV, bolile respiratorii rămân o cauză majoră de morbiditate și mortalitate. Aproape 39 de milioane de persoane sunt infectate la nivel mondial; dintre acestea, 2,3 milioane au sub 15 ani, iar infecția pediatrică apare în principal în Africa Subsahariană. Această escaladare a epidemiei de HIV a dus la o creștere a manifestărilor pulmonare atât acute, cât și cronice, probabil din cauza accesului limitat la strategii de prevenție și la terapia antiretroviralăextrem de activă (HAART), așa cum se arată în Tabelul 73-4. În plus, în perioada pre-HAART, numărul deceselor cauzate de infecții respiratorii a fost mai mare la copiii sub șase ani.

11.1 Manifestări pulmonare

Dezvoltarea bolilor pulmonare cronice este frecventă la copiii infectați cu HIV. Spectrul bolilor pulmonare cronice asociate cu HIV include pneumonia interstițială limfocitară, infecțiile cronice, bronșiectazia, sindromul inflamator de reconstituire imună, malignitatea și pneumonita interstițială.

Pneumonia interstițială limfocitară (PIL) este o manifestare în principal la copiii infectați cu HIV, dintre care 30 până la 40% au fost infectați perinatal, iar 12% din cazurile legate de transfuzie vor dezvolta PIL. Etiologia este necunoscută, dar constatările serologice sugerează o coinfecție cu virusul Epstein-Barr și HIV, producând un răspuns limfoproliferativ. Patologia relevă infiltrate limfocitare în plămâni, iar clinic, copiii dezvoltă simptome respiratorii cronice. Constatările auscultației sunt nespecifice, iar radiografia toracică arată un infiltrat reticulonodular sau nodular difuz simetric, care ajută la excluderea tuberculozei miliare. Este în general asociată cu pneumonie bacteriană și bronșiectazie. Lavaj bronhoalveolar

Tabelul 73-3. Caracteristici clinice ale mononucleozei infecțioase și sindromului retroviral acut

Mononucleoza infecțioasă		*Sindromul retroviral acut*
Accident vascular cerebral	Insidios	Ascuțit
Exudat	Prezent	Absent
Erupție maculopapulară	Queer	40 până la 50%
Ulcere orale	Absent	10 până la 20%
Diaree	Queer	Frecvent

Modificat după articolul Comitetului pentru Boli Infecțioase. Difterie. În: Pickering LK, ed. Cartea Roșie: Raportul din 2006 al Comitetului pentru Boli Infecțioase. Elk Grove, IL: Academia Americană de Pediatrie, 2006:263-6.

Tabelul 73-4. Pre-HAART post-HAART

Infecție	*Rata de incidență*	*Interval de încredere de 95%*	*Rata de incidență*	*Interval de încredere de 95%*
Pneumonia *cu Pneumocystis*	1,3%	1.1	0,1	0,04-0,2
Pneumonie bacteriană	11,1%	10.3	2.2	1,8-2,6
Bacteriemie	3,3%	2.9	0,4	0,2-0,5
Răspândirea *M. avium*	1,8%	1,5	0,1	0,1-0,3
Candidoză esofagiană sau traheobronșică	1,2%	1.0	0,1	0,03-0,2

Modificat după Gonna P, Van Dyke RB *și colab.* Incidența infecțiilor oportuniste și a altor infecții la copiii infectați cu HIV în era HAART. *JAMA,* 2006;296:292-300.

În carcinomul colalveolar, se găsesc celule T CD8+ cu o scădere a celulelor T CD4+. Tratamentul este simptomatic, incluzând antibiotice pentru infecția bacteriană acută; utilizarea steroizilor orali este controversată, dar la copiii cu hipoxemie se recomandă prednisonul, 2 mg/kg/zi timp de două până la patru săptămâni.

11.2 Infecții pulmonare

Boala pulmonară cronică poate rezulta din pneumonie recurentă sau persistentă cauzată de bacterii, micobacterii, fungi sau virusuri; în era pre-HAART, cele mai frecvente infecții erau cauzate de *Pneumocystis carinii, Mycobacterium avium* și candidoză traheobronșică.

limitează utilizarea testului cutanat la tuberculină. Diagnosticul definitiv necesită cultivarea sputei induse pentru *Mycobacterium tuberculosis* . Tratamentul empiric pentru TB pulmonară la copiii infectați cu HIV trebuie inițiat atunci când există o suspiciune clinică și epidemiologică puternică și trebuie să includă trei medicamente: HAIN, rifampină și pirazinamidă zilnic timp de două luni (perioada de inducție). Un al patrulea medicament, cum ar fi etambutolul, este de obicei adăugat dacă se suspectează rezistență la antituberculoză, TB extrapulmonară severă, leziuni parenchimatoase pulmonare extinse sau sindromul imunodeficienței dobândite (SIDA); Ulterior, tratamentul trebuie continuat cu două medicamente: HAIN și rifampicină, fie zilnic, fie de trei ori pe săptămână, timp de nouă luni; pentru tuberculoza

I Cuadro 73-5. Características comunes de la enfermedad pulmonar crónica en niños infectados con VIH

Enfermedad	Cuadro clínico	RX	Diagnóstico	Tratamiento	Secuelas
Neumonitis intersticial	Tos persistente hiper-plasia de ganglios. Hepato-esplenome- galia	Infiltrado reticulono- dular Crecimiento de ganglios	Clínico, Rx Biopsia	Terapia antirretroviral Broncodilatador Esteroides	Bronquiectasias *Cor pulmonale*
	TB pulmonar	Tos crónica, pérdida de peso, fiebre	Crecimiento ganglionar, consolidación focal o difusa	PPD+ COMBE + Rx, cultivo+	Antifímicos
Neumonía, recurrente o persistente	Bacteriana; ataque rápido, fiebre alta Viral; rinorrea, fiebre *Pneumocystis*	Consolidación lobar, infiltrados difusos Infiltrado intersticial difuso Anormalidades bilaterales rápidamente progresivas	Clínica, Rx Hemocultivo Estudios virales Detección de *Pneumocystis* en secreciones	Antibióticos de amplio espectro Broncodilatadores Trimetoprim con sulfa-metoxazol Esteroides	Bronquiectasias Bronquiolitis Obliterante Enfermedad quística Neumatoceles
Bronquiectasias	Tos crónica productiva Halitosis	Engrosamiento de paredes bronquiales	Rx de tórax TAC	Fisioterapia, antibióticos, cirugía, terapia antirretroviral	*Cor pulmonale*

Modificado de Zar HJ. Chronic lung disease in human immunodeficiency virus (HIV) infected children. *Pediatric Pulmonology,* 2008;43:1-10.

Agenți patogeni bacterieni. *Staphylococcus pneumoniae* este cea mai frecventă cauză de infecție bacteriană la copiii infectați cu HIV; cu toate acestea, stafilococul este cel mai frecvent germen care provoacă pneumonie complicată, deoarece acești pacienți pot dezvolta empiem pulmonar, pneumatocel sau abcese pulmonare.

11.3 Infecții micobacteriene

Mycobacterium tuberculosis este o cauză majoră a infecțiilor respiratorii cronice la copiii infectați cu HIV, care prezintă un risc crescut de a dezvolta tuberculoză pulmonară (TB), boală diseminată sau ambele. În plus, această coinfecție duce la o deteriorare mai rapidă a disfuncției imune, o replicare virală crescută și o susceptibilitate sporită la alte infecții grave. Diagnosticarea TB este dificilă la acești copii, cărora adesea le lipsesc semnele și simptomele specifice ale bolii, iar anergia extrapulmonară, se recomandă tratamentul timp de 12 luni (Tabelul 73-5).

11.4 Infecții virale

Riscul absolut de spitalizare pentru pneumonie virală este de două până la opt ori mai mare la copiii infectați cu HIV. Citomegalovirusul (CMV) poate provoca pneumonie primară sau boală diseminată severă. În plus, coinfecția cu HIV duce la un declin mai rapid al stării imune a pacientului, agravând boala HIV. Tratamentul se concentrează pe prevenirea progresiei bolii prin utilizarea de ganciclovir sau valganciclovir.

LITERATURĂ

Abbas AK, Lichtman AH. Celulară și imunologie. Ediția a 5-a . Philadelphia: W. B. Saunders, 2004.

Academia Americană de Pediatrie. En: Pichering LK, ed. Cartea Roșie, 2003, raport al Comitetului pentru Boli Infecțioase. Ediția a 26 -a . Elk Grove Village

, IL: Academia Americană de Pediatrie, 2003.

Aprikyan AA, Kutyavin T, Stein S, Aprikian P, Rodger E, Liles WC *și colab. Anomalii* celulare și moleculare în neutropenia congenitală severă care predispun la leucemie. *Exp Hematol,* 2003;31(5)372-381.

Ballow M. Tulburări imunodeficienței primare: deficit de anticorpi. *J Allergy Clin Immunol,* 2002;109:581-591.

Benson KF, LiF Q, Person RE, Albani D, Duan Z, Wechsler J, *et al.* Bazele genetice și celulare ale neutropeniei ereditare: mutațiile elastazei sau adaptinei perturbă asocierea acestora și interferează cu traficul membranar și granular al elastazelor. *Blood,* 2003;102(11):9a.

Benson KF, LiF Q, Person RE, Albani D, Duan Z, Wechsler J, *et al.* Mutațiile asociate cu neutropenia la câini și oameni perturbă transportul intracelular al elastazei neutrofile. *Nat Genet,* 2003;35(1):90-96.

Bonilla FA, Bernstein IL, Khan DA *și alții.* Parametri de practică pentru diagnosticul și gestionarea imunodeficienței primare. *Ann Allergy Asthma Immunol* , 2005;94(5Supl. 1):S1-63.

Brandt D, Gershwin ME. Imunodeficiența variabilă comună și autoimunitatea. *Autoimmun Rev,* 2006;5(7):465-70.

Buckley RH. Imunodeficiență primară sau nu? Stabilirea diagnosticului corect . *J Allergy Clin Immunol,* 2006;117:756-758.

Cancrine C, Romiti ML, Finocchi A, *et al.* Ontogeneza postnatală a repertoriului receptorilor de celule T CD4 și CD8 V beta și a funcției imune la copiii cu sindrom Di George. *J Clin Immunol,* 2005;25:265-274.

Comitetul pentru Boli Infecțioase. Difterie. En: Pickering LK, ed. Cartea Roșie: Raportul din 2006 al Comitetului pentru Boli Infecțioase. Elk Grove (IL): Academia Americană de Pediatrie, 2006:263-6.

Cooper MA, Pommering TL, Koranyi K. Imunodeficiențe primare. *Am Fam Physician,* 2003;68(10):2001-2008.

Dekova D, De Gracia J, Lopes-da-Silva S, *et al.* Imunodeficiență variabilă comună ; Asocierea dintre celulele B de memorie și bolile pulmonare. *Chest,* 2007;131:18883-9.

Etzioni A, Ochs HD. Sindromul hiper IgM: o poveste în evoluție. *Pediatr Res* , 2004;56:519-524.

Gallin JI, Alling D, Malech HL, Wesley R, Koziol D, Marciano B, *și alții.* Itraconazoli pentru prevenirea infecțiilor fungice în boala granulomatoasă cronică. *N Engl J Med,* 2003;248:2416-2422.

Geha RF, Notarangelo LD, Casanova, Chapel H, Conley ME *și alții.* Imunodeficiențe primare: o actualizare din partea Comitetului de Clasificare a Bolilor Imunodeficienței Primare al Uniunii Internaționale a Societăților Imunologice. *J Allergy Clin Immunol* , 2007:776-794.

Gona P, Van Dyke RB, Williams PL, Danker WM, Chernoff MC, Nachman SA, Seage GR111. Incidența infecțiilor oportuniste și a altor infecții la copiii infectați cu HIV în era HAART. *JAMA,* 2006;296:292-300.

Green MS, Horrw JC, Faha MS. Managementul ventilator al pacientului cu sindrom de hiperimunoglobulinemie E (JOB). *J Clin Anesth,* 2008;28:133-135.

Grimbacher B, Belohradsky BH, Holland SM. Imunoglobulina E. În bolile imunodeficitare primare. *Allergy,* 2002;57:995-1007.

Hare C, Kahn J. Infecția primară cu HIV. *Curr Infect Dis Rep,* 2004;6:65-71.

Imai K, Morio T, Zhu Y, Jin Y, Itoh S, Kajiwara M, *et al.* Evoluția clinică a pacienților cu mutații ale genei WASP. *Blood,* 2004, 103: 456-464.

Khodadad A, Aghamohammadi A, Parvaneh N *și colab* . Manifestări gastrointestinale la pacienții cu imunodeficiență variabilă comună. *Dig Dis Sci,* 2007;52(11):2977-82.

Knutsen AP. Tratamentul convențional al tulburărilor imunodeficienței primare . *Pediatr Asthma Allergy Immunol,* 2005;18:140-145.

Latiff AH, Kerr MA. Semnificația clinică a imunoglobulinei. Un deficit . *Ann Clin Biochem* , 2007;44:131-139.

Lee WI, Torgerson TR, Schumacher MJ *și colab.* Analiza moleculară a unei cohorte mari de pacienți cu sindromul hiperimunoglobulinei M (IgM). *Blood,* 2005;105(5):1881-90.

Litzman J, Vlkova M, Pikulova Z *și colab.* Subpopulații de limfocite T și B și markeri de activare/diferențiere la pacienții cu deficit selectiv de IgA. *Clin Exp Immunol,* 2007;147:249:254.

Morimoto Y, Routes JM. Prezentare generală a imunodeficienței. *Prim Care Clin Office Pract,* 2008;35:58-173.

Ochs HD, Thrasher AJ. Sindromul Wiskott-Aldrich. *J Allergy Clin Immunol ,* 2006;17:725-738.

Papavasiliou FN, Schatz DG. Hipermutație somatică a genelor de imunoglobuline ; mecanism de fuziune pentru diversitatea genetică. *Cell,* 2002;109:S35-S44.

Park JY, Shcherbina A, Roses FS, Prodeus AP, Remold-O'Donnell E. - Perturbarea fenotipică a celulelor B în sindromul Wiskott-Aldrich. *Clin Exp Immunol,* 2005;139:297-305.

Riminton DS, Limaye S. Imunodeficiențe primare la vârsta adultă. *Intern Med J,* 2004;34(6):348-54.

Rosenzweig SD, Holland SM. Imunodeficiențele fagocitare și infecțiile aferente . *J Allergy Clin Immunol,* 2004;113:620-626.

Santaella ML, Peredo R, Disdier OM. Deficitul de IgA: corelație clinică cu subclasa IgG și deficitul de lectină care leagă mananul. *PR Health Sci J,* 2005;24(2):107-110.

Schaff HS, Krook S, Hollemans DW, Warren RM, Donald PR, Hesseling AC. Tuberculoză recurentă confirmată prin cultură la copiii infectați cu virusul imunodeficienței umane. *Pediatr Infect Dis J,* 2005;24.685-691.

Segal BH, Leto TL, Gallin JI, Malech HL, Holland SM Caracteristici genetice, biochimice și clinice ale bolii granulomatoase cronice. *Medicine* (Baltimore), 2000;79:170-200.

Sullivan KE. Spectrul clinic, imunologic și molecular al sindromului de deleție a cromozomilor 22q11.2 și al sindromului DiGeorge. *Curr Opin Allergy Clin Immunol,* 2004;4:505-512.

Sun HY, Chen MJ, Hung CC *și colab.* Tablouri clinice și caracteristici virologice ale infecției primare cu virusul imunodeficienței umane de tip 1 într-un spital universitar din Taiwan. *J Microbiol Immunol Infec,* 2004; 37(5):271-5.

Verbsky JW, Grossman WJ. Bazele celulare și genetice ale deficiențelor imune primare. *Pediatr Clin Am,* 2006;53:649-684.

Winkelstein JA, Marino MC, Ochs H, Fuleihan R, Scholl PT, Geha R, Stiehm ER, Conley ME. Sindromul hiper IgM legat de cromozomul X, caracteristici clinice și imunologice la 79 de pacienți. *Medicine* (Baltimore), 2003;82:373-384.

Organizația Mondială a Sănătății. Ghid pentru Programul Național de Lupta împotriva Tuberculozei privind gestionarea tuberculozei la copii. OMS 2006; http://www.who.int/ .

Tsar HJ. Boala pulmonară cronică în cazul virusului imunodeficienței umane (HIV) la copiii infectați. *Pulmonol,* 2008;43:1-10.

Index alfabetic

Notă: Numerele urmate de litera c se referă la pătrate, iar cele urmate de f indică cifre.

LA

Abces(e) amigdalian(e), 54, 64
Bezold, 93 de ani
Luc, 93 de ani
metastatic, 65 peritonsilar, 64, 65, 66, 102
peritonsilar sau retrotonsilar, 41, 66
pulmonar, 189-193
clubbing de, 191 anatomie patologică, 190
prima perioadă, congestie pneumonică, 190
a doua perioadă, necroză parenchimatică, 190
A treia perioadă, evacuarea şi formarea cavităţilor, 190 complicaţii
pleuropulmonare şi extrapulmonare, 191
definiţie, 189 a lobului superior drept, 189
diagnostic, 191
hemoleucogramă completă, 191 viteză de sedimentare a eritrocitelor, 191 studii microbiologice, 191 hemoculturi, 191
radiografie toracică, 191 tomografie axială computerizată, 191, 191f
diagnostic diferenţial, 192
împotriva empiemului septat sau a chisturilor bronhogene, 192 epidemiologie, 189 etiologie, 190 factori de risc asociaţi cu
bronhoaspiraţia, 190
anestezie, alcool sau droguri, 190
anomalii esofagiene, 190 convulsii, 190
intubaţie endotraheală, 190
reflux gastroesofagian, 190 factori predispozanţi, 189
aspiraţia conţinutului orofaringian, 189
extinderea infecţiei abdominale (sepsis), 189
infarct pulmonar infectat, 189
infecţii bacteriene, 189 pneumonie, 189
obstrucţie bronşică, 189 pacienţi imunocompromişi, 190 germeni anaerobi cauzatori,
Bacteroides melaninogenicus, 190
Fusobacterium nucleatum, 190
Peptostreptococcus sp., 190
şi streptococ alfa-hemolitic, 190 istoric, 189 infecţii cu bacterii ale gurii sau gâtului, 190 perioade sau etape, 190 prevenire, 192
îngrijirea bolilor parodontale, 192
respectarea strictă a standardelor de anestezie, 192
tratamentul precoce şi adecvat al pneumoniei, 192
tratament, 192
intervenţie chirurgicală precoce la copiii imunosupresaţi, 192
şi nivel hidro-aeric, 191f retrofaringian, 54, 65
Accident vascular cerebral, 183 Aciclovir, 107
Acidoză metabolică refractară, 403 Activarea sistemului monocitar-fagocitar, 14
Limfadenopatie cervicală, 45c
inghinal, 45c
Adenoide, 5
Adenoidită, 41
Limfadenopatie, 45
axilar, 45c
cervical, 45c, 94
anterior, 45c
posterior, 45c retroauricular inflamat, 93
Adenovirus, 11, 12c, 23, 61, 73, 74, 178. *Vezi şi* Faringoamigdalită, infecţii ale tractului respirator, 23 pneumonie, 309-312
complicaţii, 311
bronhodisplazie, 311
bronşiectazie, 311
bronşiolită obliterantă, 311 sindrom pulmonar hipertransparent, 311 definiţie, 309
proces inflamator la nivel pulmonar, 309
diagnostic, 310
clinic, 310
sindromul asemănător pertussisului, 311
laborator, 311
radiologic, 311
Statistici privind infecţiile respiratorii cu adenovirus, 310c bronşiolită, 310c bronşită, 310c
crupă, 310c
faringită, 310c
infecţie a tractului respirator superiori, 310c
pneumonie, 310c
etiologie, 310 fiziopatologie, 310
Diseminarea prin aspirarea picăturilor contaminate, 310
Pneumonia cu adenovirus, fiziopatologie *(continuare)*
Inhibarea prin apoptoză în celulele infectate, 310 transmitere de la persoană la persoană, 310
patogeneză, 310
prevenţie, 312
prognoză, 312
recuperare completă, tratament 312, 312
Agar, cisteină-telurită, 39
ser de telurită, 39
Agar Sabouraud cu dextroză, 292 Alcaloză hipocloremică cronică, 342 Alergie şi infecţie, 296-308
astm şi infecţii bacteriene, 301
astm şi sinuzită, 302 aspergiloză şi astm, 301 rinosinuzită şi alergii, 302 clasificare, 302, 303c definiţii, 302 introducere, 302
modificări cauzate de viruşi, 298 diagnostic, 307
diferenţial, 307
Epidemiologie, 305 Introducere, 296
Mecanisme neuronale, 300 Mediatori chimici, 300 Otita medie şi alergie, 305
epidemiologie, 305
patogeneză, 306
sinuzită, 303
clasificare, 304
sinuzită acută, 304
Recurent, 304
sinuzită cronică, 304
definiţie, 303
diagnostic, 305
Diagnostic diferenţial al rinosinuzitei, 305c anomalii sistemice, 305c cauze mecanice, 305c rinită alergică, 305c indusă de medicamente, 305c non-alergică, 305c virală, 305c
sarcoidoză, 305c
Sindromul Wegen, 305c tumori benigne şi maligne, 305c epidemiologie, 303
etiologia rinosinuzitei, 304c fiziopatologie, 304 manifestări clinice, 304 tratament
antibiotic al rinosinuzită, 306c
amoxicilină, 306c amoxicilină + acid clavulanic, 306c cefuroximă, 306c
claritromicină, 306c
clindamicină, 306c
tratament, 307
căi moleculare, 300
Evazare nazală, 393, 394c
Alimentaţie enterală prin sondă, 183 Alterarea motilităţii ciliare, 75
tub timpanic, 82
Boala Alzheimer, 246
Amigdale, 5
Amigdalită acută, 102
Clasificarea anaerobelor, nesporulante (Palma Beltrán), 195c
Bacili Gram-negativi, 195c *Bacteroides,* 195c *Bifidobacterium,* 195c *Eubacterium,* 195c *Fusobacterium,* 195c *Lactobacillus,* 195c *Leptotrichia,* 195c *Propionibacterium,* 195c
Coci Gram-negativi, 195c
Veillonella, 195c
coci gram-pozitivi, 195c *Peptococcus,* 195c *Peptostreptococcus,* 195c *Streptococcus,* 195c
în infecţiile pleuropulmonare, 196c bacili gram-negativi, 196c *Bacteroides* rezistenţi la bilă , 196c *Bacteroides urealitycus,* 196c
Campylobacter gracilis (microaerofil), 196c
Fusobacterium necroforum, 196c
Fusobacterium nucleatum, 196c
nepigmentat, sensibil la bilă, 196c
coci gram-negativi, 196c bacili gram-pozitivi, 196c cocos gram-pozitivi, 196c
specii de *Actinomyces,* forme filamentoase, 196c
Clostridium formator de spori , 196c
Eubacterium (anaerobe delicate), 196c
Peptostreptococcus, 196c *Veillonella,* 196c
Faringoamigdalită cauzată de, 63-67
complicaţii, 66
asfixie prin compresie, 66 empiem, 66
eroziune vasculară carotidiană, 66
mediastinită, 66
pneumonie, 66 tromboflebită a venei jugulare interne, 66
concluzii, 66 definiţie, 63 diagnostic, 65
hemoleucogramă completă, 65

radiologic, 65
în abcesul retrofaringian, 65 boala Lemierre, 65
reacţia în lanţ a polimerazei, 65
diagnostic clinic, 65
abces(e), cel mai frecvent metastatic în plămân, 66 peritonsilar, 66 retrofaringian, 66
Boala Lemierre, 66 stadiul flegmonului, 66
faringoamigdalită recurentă, 66 diagnostic diferenţial, 66
aspiraţie de corp străin, 66 epiglotită acută, 66 osteomielită vertebrală, 66
epidemiologie, 64 etiologie, 64 fiziopatologie, 65 istoric, 63 patogeneză, 64-65 modificări ale micromediului, 65 infecţie în glandele weberiene, 65
producerea de enzime bacteriolitice, 65
producerea de substanţe antagoniste, 65
reducerea nutrienţilor, 65 prognostic, 66
sinonimie, 64
abces(e), amigdalian(e), 64
peritonsilar, 64
retrofaringian, 64
amigdalită recurentă, 64 pneumonie, 194-199 complicaţii, 197 tablou clinic, 197 definiţie, 194
abces pulmonar, 194
pneumonie necrozantă, 194 pneumonită anaerobă simplă, 194
diagnostic, 197
laborator, 197
diferenţial, 197
metode şi medii de cultură, 197 cameră anaerobă, 197 anaerobă sau borcan de bere, 197 tuburi anaerobe, 197
Alte studii, 197 bronhoscopie cu fibră optică, 197
radiologic, 197
abces pulmonar, 197
empiem, 197
pneumonită simplă, 197
serologie, 197
aglutinare, 197 hemaglutinare pasivă, 197
metode de electroforeză, 197 la sugari şi copii mici, 195 astm, 195
defecte congenitale ale inimii sau plămânul, 195 sistemul imunitar afectat, 195 infecţia cu virusul sincţial respirator, 195
leucemie, 195
tulburare de reflux gastroesofagian, 195
tulburări ale mecanismului de deglutiţie, 195 endocardită a valvei tricuspide, 196
epidemiologie, 194 fiziopatologie, 196
pneumonită prin aspiraţie, 196 patogeneză, 197
aspiraţia de material orofaringian, 197
afectarea stării de conştienţă, 197
alcoolism, 197 dependenţă de droguri, 197 traumatisme craniene, 197 igienă orală precară, 197 abcese parodontale, 197 pioree alveolodentară, 197 extensie transdiafragmatică directă, 197 patologia subiacentă a parenchimului pulmonar, 197
tulburări genetice, 195 anemia falciformă, 195 fibroză chistică, 195 sindromul Kartagener, 195 tratament, 198
cefalosporine, 198 clindamicină, 198 metronidazol, 198 penicilină, 198 ureidopeniciline, 198 neformatoare de spori la om (Palma Beltrán), 195c
gură, gingie, 195c
placă dentară, 195c
salivă, 195c
organele genitale feminine, 195c
vafină, 195c
Tract digestiv, colon, 195c stomac-ileon, 195c Anemie, anemie falciformă, 213c anemie falciformă, 21 fetală sau congenitală, 348 hemolitică, 49
Angina pectorală, necrotică agranulocitară, 41 Paul-Vincent ulceronecrotică, 41 Anorexie, 242
Anomalii craniofaciale, 75 neurologice, 49
Antiacide, 184; Anticorpi, 6
Tratament antimicrobian, 41 Antitoxină difterică, 39 *Arcanobacterium haemolyticum. Vezi* Faringoamigdalită
Artrită, 55 de ani
post-streptococic, 55
reactiv, 54
fosă septică, 102
Asfixie prin compresie, 66
Astm, 21
alergic, 14
bronşic, 117, 246
exacerbarea, 19, 19f
Aspergiloză bronhopulmonară alergică, 343
Aspirarea aerosolilor contaminaţi, 202
masiv, 202
sindromul meconial, 356
neonatal, 183
Ataxie, 242
Atelectazie, 342
Atrofie a membrelor, 152

B.

Bacterii anaerobe, 74c
B. fragilis, 74c
Fusobacterium sp, 74c
P. acnes, 74c
Peptostreptococcus sp, 74c
Porphyromonas sp, 74c
Prevotella sp., 74c
Bacteriemie, 54, 126
Bacteroides melaninogenicus, 184, 190
Splina, 7
p-globulină, 157
Bordetella pertussis , 12c
Botulism, 183
Bronhopneumonie, 59
Bronşiectazie, 117 Bronşiolită-pneumonie, 24c
Bronşiolită cauzată de virusul sincţial respirator , 125-129
Complicaţii, 126 atelectazie sau zone de pneumonită virală, 126
bacteriemie, 126 dezvoltarea pneumoniei bacteriene adăugate, 126
Infecţia tractului urinar la copiii cu bronşiolită, 126
infecţii bacteriene concomitente, 126
definiţie, 125
diagnostic, 126
hemoleucogramă completă, 126
etiologic, 127
Test ELISA, 127 imunofluorescenţă, 127
epidemiologie, 125
implicarea căilor respiratorii inferioare, 125
cauza spitalizării sugarilor în timpul iernii, 125 incidenţa la copiii sub doi ani, 125
model sezonier în timpul iernii, 125
utilizarea pulsoximetriei, 125
etiologie, 126
virusuri care cauzează gripa, adenovirus, 126 virus gripal, 126 metapneumovirus uman, 126 *Mycoplasma pneumoniae,* 126 parainfluenza, 126 factori de risc, 125
asistenţă pentru centrele de îngrijire şi dezvoltare a copiilor, 125-126
absenţa alăptării, 125
La copiii sub şase luni, 125 constatări radiografice, 127
atelectazie, 127
pneumonie bacteriană, 127
Mortalitatea la copiii sub un an în Statele Unite, 126 prezentare clinică, 126
afectarea căilor respiratorii superioare, 126
strănut, 126 inflamaţie faringiană, 126
rinoree clară, 126
atipic la nou-născuţi, 126
conjunctivită, 126
Otită medie concomitentă, 126 respiraţie şuierătoare, 126
prevenţie, 128
alăptarea, 128 evitarea expunerii la fumul de tutun, 128
palivizumab, 128 prognostic, 127 proteine G şi F ale virusului sincţial respirator, 126 tratament, 127
antibiotice, 127 bronhodilatatoare, 127
steroizi, 127 montelukast, 127
Calea de intrare, prin ochi, 126 prin mucoasa nazală, 126
Bronşită, 3, 115-118
complicaţii, 116
infecţie secundară, 116
pneumonie, 116
concluzii, 118 tablou clinic, 116
la sugari, 116
înghiţirea sputei, 116 greaţă şi vărsături, 116 tuse, 116

examen fizic, 116
conjunctivită sau rinofaringită, 116 rinită, 116
infecţie a tractului respirator superior, 116
afecţiune faringiană, 116 strănut frecvent, 116 răceală comună cu rinoree clară, 116
definiţie, 115
proces inflamator tranzitoriu, 115
Bronşită *(continuare)*
diagnostic, 116-117
anatomie patologică, 117 descuamarea epiteliului ciliat, 117 producţia de spută, 117
hemoleucogramă completă, 116
clinic, 116
cuantificarea IgM specifică în ser, 117
radiografie toracică, 117
tehnica imunofluorescenţei directe, 117
diagnostic diferenţial, 117
astm bronşic, 117
bronşiectazie, 117
corp străin în căile respiratorii, 117 fibroză chistică, 117
reflux gastroesofagian, 117
sinuzită (sindrom sinubronşic), 117
tuberculoză, 117
Epidemiologie, 115
Frecvenţa creşelor, 116 cauză de morbiditate, 116 frecventă în etapa neonatală şi preşcolară, 116
Poluarea mediului, 116
în internate sau aziluri de bătrâni, 116
supraaglomerare, 116 condiţii insalubre, 116
fumatul pasiv sau activ, 116 etiologie, 116
adenovirus tip 7, 116
Bordetella parapertussis, 116
Bordetella pertussis, 116
Chlamydia pneumoniae, 116
Haemophilus influenzae, 116
Mycoplasma pneumoniae, 116 parainfluenţă, 116
rinovirus, 116
Virusul sinciţial respirator, 116
Streptococcus pneumoniae, 116
Streptococcus pyogenes, 116
virusul gripal, 116
Tipul A, 116 fiziopatologie, 116
mucoasă înroşită şi edematoasă, 116
inflamaţia mucoasei bronşice, 116
istoric, 115 manifestări clinice, 116
perioada iniţială sau prodromală, de 116 secunde, care durează între patru şi şase zile, 1 16
al treilea sau recuperare, 116 patogeneză, 116 prevenire, 117
alăptare, 117 controlul poluării mediului, 1 17
117 renunţarea la fumat, 117 igiena copilului, 117 nutriţie adecvată, 117
vaccinuri împotriva pneumococului, *H. gripă de* tip b, 117 pertussis, 117
Virusurile gripale A şi B, 117 prognostic, 117
recuperare completă, 117 sinonimie, 115
bronşită acută, 115 tratament, 117
acetaminofen, 117 amantadină, 117 aplicare prin nebulizare, 117 eritromicină, 117
Bruceloză, 313, 318. *Vezi* Pneumonia *Brucellosis*
acut, 315 cronic, 315 pulmonar în Mexic, 313
subacut, 316

C.

Candidoză orală, 29
Canulă de traheostomie, 183
Carcinom bronhogen, 183
Cardiopatie congenitală, 332 cronică, 166c şi hidrocefalie, 152
Catetere intravenoase, 201
Durere de cap, 3, 49
Celule de memorie, celule B, 9
celule de orz, 14 celule dendritice, 9 celule epiteliale, 18 plasmocite, 9
Celulită, 152, 153 orbitală, 76
Tulpina Urbani (Dr. Carlos Urbani), 146
Chlamydia psittaci, 12c
cu Chlamydia trachomatis , 362-365
cazuri clinice, 364
Cazul A, 364
Cazul B, 364
concluzii, 364 tablou clinic, 363
Nou-născuţii şi sugarii mici prezintă congestie, 363 dificultăţi de respiraţie, 363
rinoree, 363
tahipnee, 363 tuse, 363
diagnostic, 364 istoric, 363
izolat de tulpină originală (TW-183), 165, 363
patogeneză, 363 tratament, 364
sugari şi copii sub opt ani, 364
claritromicină, 364
eritromicină, 364
roxitromicină şi azitromicină (nu sunt foarte recomandate), 364
Şoc toxic, 176
Cianoză generalizată, 394c Cicatrici cutanate, 152
Cistită hemoragică acută, 24c. *Vezi şi* faringoamigdalită cu adenovirus
Citomegalovirus (CMV), 45, 46c *Coccidioides immitis,* 12c
Coxiella burnetii , 12c
Coajă buloasă, 75
Congestie faringiană, 68
nazal, 11
Conjunctivită, 126
hemoragic, 32
Consiliul Organizaţiilor Internaţionale de Ştiinţe Medicale, 1
Corioretinită, 152
Coriza, 13 ani
Coronavirus uman, 12c *Corynebacterium diphteriae* . *Vezi şi* Faringoamigdalită
Coxiella burnetii , 249
Cromoagar pentru *Candida* , 290 Crup, 1
Corpuri străine, 75, 102
în căile respiratorii, 117
epiglotită acută cauzată de, 102
Îngrijiri generale ale pacientului pediatric cu infecţie respiratorie, 467-477 spălări nazale, 476
vârste pentru introducerea exerciţiilor de respiraţie, 474 clătiri şi gargară, 476 factori de risc din mediul înconjurător, 468
alergeni şi agenţi ocupaţionali, 468
frecventarea creşelor, 468 poluarea aerului intradomiciliar şi extradomiciliar, 468
umiditatea casei, 468
fum de tutun, 468
factori de protecţie, 470
alăptare, 470
consumul de acizi graşi omega 3, 470
infecţii respiratorii virale şi efectele acestora asupra astmului, 469 imunizare şi boli alergice, 470 introducere, 467 management respirator general, 471
drenaj postural şi percuţie (DP&P), 471
Fizioterapie toracică, 471
tehnici de eliberare a căilor respiratorii, 471
tehnici de respiraţie, 472 ciclu activ de
tehnici de respiraţie, 473
Drenaj autogen, 473
exerciţii fizice, 473 manevră de tuse, 473
tehnica de expirare forţată sau „pufnire", 473
Tehnica de expansiune toracică, 472
Tehnica de respiraţie diafragmatică sau abdominală, 472
Obezitatea şi dieta ca factori de risc, 470
Alte infecţii virale şi boli alergice, 469
Produse microbiene şi boli alergice, 469
relaţia dintre infecţiile respiratorii şi alergii, 468
utilizarea medicamentelor pentru probleme respiratorii, 474
medicamente antitusive, 474

D.

Defecte congenitale ale inimii sau plămânilor, 195
Revărsat complicat, 281, 282. *Vezi* Empiem pleural
mediu, 281
parapneumonic, 280
Pleurală multioculară, 435f Malnutriţie, 223
Deviaţia septului nazal, 76c Diagnosticul de laborator al infecţiilor respiratorii, 412-420
Faringoamigdalită, 413, 414c diagnostic de laborator (proces simplificat), 414
microorganisme ale florei normale, 414
Actinomyces, 414
Bacteroides , 414
spirochete, 414
Neisserias spp., 414

alte anaerobe şi drojdii, 414 *Staphylococcus albus,* 414 *Staphylococcus epidermidis,* 414 *Streptococcus viridans,* 414 microorganisme oportuniste, 414
Haemophilus influenzae neîncapsulată , 414 *Staphylococcus aureus,* 414 *Streptococcus pneumoniae,* 414 microorganisme patogene, 414 bacterii, *Corynebacterium diphteriae,* 414
Corynebacterium ulcerans, 414
Microorganisme Vincent, 414
Streptococcus pyogenes sau grupa A, 414
şi alţi streptococi **P** -hemolitici (grupurile B, C, G, F), 414
ciupercă, *Candida albicans,* 414 virus, adenovirus, 414
Enterovirus, 414
virusul herpesului tip 1, 414
virusurile gripale şi paragripale, 414
Virusul sinciţial respirator, 414
tip de eşantion, 413
laringotraheită, epiglotită şi bronşiolită, 416-417, 418c
diagnostic de laborator (proces simplificat), 417 microorganisme ale florei normale, 417
Bacillus spp., 417
Corynebacterium, 417
Escherichia coli şi alte coliforme, 417
Staphylococcus epidermidis, 417 *Streptococcus viridans,* 417 microorganisme oportuniste, 417 bacterii, *Candida* spp, 417 enterobacterii, 417 *Haemophilus influenzae,* 417 *Pseudomonas* spp, 417 *Staphylococcus aureus,* 417 *Streptococcus pneumoniae,* 417 microorganisme patogene, 417 virusuri, adenovirus, 417 gripă şi parainfluenza, 417 virus sinciţial respirator, 417 tipul de probă, 416 pneumonie comunitară şi nosocomială, 417 diagnostic de laborator (proces simplificat), 417-419, 419c microorganisme din flora normală, 417
Bacillus spp., 417
Corynebacterium, 417
Escherichia coli şi alte coliforme, 417
Staphylococcus epidermidis, 417 *Streptococcus viridans,* 417 microorganisme oportuniste, 417 bacterii, *Candida* spp, 417
Chlamydia pneumoniae, 417 enterobacterii, 417
Haemophilus influenzae, 417 *Mycoplasma pneumoniae,* 417 *Pseudomonas* spp, 417 *Staphylococcus aureus,* 417 *Streptococcus pneumoniae,* 417 microorganisme patogene, 417 virusuri, adenovirusuri, 417
Gripă şi parainfluenţă, 417 virus sinciţial respirator, 417 tip de probă, 417
hemocultură înainte de vârful febrei, 417
lavaj bronhoalveolar, 417
otită, 415, 416c
diagnostic de laborator (proces simplificat), 416 microorganisme ale florei normale, 416
Bacillus spp., 416
Corinebacterii, 416
Escherichia coli şi alte coliforme, 416
Staphylococcus epidermidis, 416 *Streptococcus viridans,* 416 microorganisme patogene, 416 bacterii, *Bacteroides* spp, 416
Escherichia coli şi alte coliforme, 416
Haemophilus influenzae, 416 *Klebsiella* spp., 416
Proteus spp., 416
Pseudomonas aeruginosa, 416
Staphylococcus aureus, 416 *Streptococcus pneumoniae,* 416 *Streptococcus pyogenes* şi alţi streptococi **P** -hemolitici, 416 ciuperci, *Aspergillus* spp., 416
Candida albicans şi alte specii, 416
ocazional ciuperci dermatofite şi ficomicete, 416 în principal *Aspergillus niger,* 416
tip de eşantion, 415
aspiraţie timpanocenteză, 415 rinofaringită, 413
diagnostic de laborator (proces simplificat), 413, 413c microorganisme ale florei normale, 413
Streptococcus viridans, 413 microorganisme oportuniste, 413 bacterii, *Haemophilus influenzae,* 413
Neisserias spp., 413
Stafilococul auriu, 413
Staphylococcus epidermidis, 413
Streptococcus pneumoniae, 413 ciuperci, *Candida* spp, 413 microorganisme patogene, 413 bacterii oportuniste, 413 ciuperci oportuniste, 413 virusuri, gripă, 413
parainfluenţă, 413
picornavirus, 413
rinovirus, 413
Virus sinciţial respirator, 413 tip de probă, 413 sinuzită, 414, 415c diagnostic de laborator (proces simplificat), 415 microorganisme ale florei normale, 415
bacili difteroizi, 415
Haemophilus spp., 415
Micrococcus spp., 415
Neisseria spp., 415
Staphylococcus spp, 415 *Streptococcus viridans,* 415 microorganisme oportuniste, 415
Staphylococcus epidermidis şi alte enterobacterii, 415
Diagnosticul de laborator al infecţiilor respiratorii, sinuzitelor *(continuare)* , microorganisme patogene, 415 virusuri, virusuri respiratorii şi enterovirusuri , 415
bacterii, *Bordetella parapertussis,* 415 *Bordetella pertussis,* 415 *Corynebacterium diphteriae,* 415 *Haemophilus influenzae,* 415 *Klebsiella* spp, 415 *Neisseria meningitidis,* 415 *Staphylococcus aureus,* 415 *Streptococcus,* 415 *Streptococcus pneumonie pyogenes,* 415 tip eşantion, 414
prin puncţie sinusală, 414 aspiraţie paranazală, 414 tuberculoză, 417, 420c
diagnostic de laborator (proces simplificat), 417
Atlas de bacteriologie respiratorie. *Vezi* insertul, E25 antibiograma pentru *S. pneumoniae* folosind tehnica Etest, E27
Candida albicans crescută dintr-o probă de lavaj bronhoalveolar, E29
cultură, pe agar cu sânge îmbogăţit timp de 24 de ore, E28
Haemophilus influenzae şi *S. aureus,* E26
Lowenstein-Jensen la 14 zile de incubaţie, E29
H. influenzae pură pe agar cu ciocolată în sânge, E26 Atlas de bacteriologie respiratorie nosocomială. *Vezi prospectul, E29* Tulpină *E. coli* rezistentă la ampicilină , E30
tulpină *P. aeruginosa* , producătoare de metaloenzime, cu creştere de *P. aeruginosa* , E31
în mediu cromogenic cu *C. krusei* , E31
cultură în tub orotraheal cu creştere de *P. aeruginosa* , E30 identificarea bacteriilor de origine nosocomială, E30
sinergie clasică a acidului clavulanic, E30
Atlas de microscopie respiratorie. *Vezi* insertul, E21
Aspergillus fumigatus, cultură de 12 zile a lavajului bronhoalveolar, E24
niger, sporangi translucide caracteristice, E24 lavaj bronhoalveolar, E24 şi prezenţa virusurilor respiratorii , E24 *pseudomicelii de C. albicans* în lavajul bronhoalveolar, E23 tehnica imunofluorescenţei, E23 coloraţie Gram, frotiu faringian, bacili gram-pozitivi şi gram-negativi, E21 frotiu nazal, bacili intracelulari, E21
leucocit cu un lanţ de coci gram-pozitivi, E21
Neisseria intracelulară , E21 leucocit cu cocobacili Gram-pozitivi intracelulari, E21 Coloraţie PAS a frotiului de lavaj bronhoalveolar, micelii aseptate, E24 lavaj bronhoalveolar, miceliu aseptat de *Aspergillus* , E24 Coloraţie Wright a frotiului de spirochete faringiene, E23 drojdie nazală, intracelulară, E23 macrofage multivacuolate care se deplasează spre o drojdie, E23 Coloraţia Zhiel-Neelsen a frotiului de lavaj bronhoalveolar, E22 bacili acido-rezistenţi, E22
Colorare inversă cu cerneală indiană a lavajului bronhoalveolar, E23 diagnostic de laborator (proces simplificat), 417, 420c micobacterii din flora normală, 417 micobacterii oportuniste, 417 complex, *M. avium-intracellulare,* 417
M. chelonei, 417
M. fortuitum, 417

M. kansasii, 417
M. malmoense, 417
M. marinum, 417
M. scrofulaceum, 417
M. simiae, 417
M. szulgai, 417
M. xenopi, 417 micobacterii patogene, 417
M. tuberculosis, 417
M. ulcerans, 417
M. leprae (această micobacterie nu poate fi cultivată în laborator), 417 tipul de probă, 417
Flegma prin expectoraţie, 417 Lavaj bronhoalveolar, 417 Difterie, 29, 102
Faringoamigdaliană, 29 Diskinezie ciliară, 215
Diseminare la nivelul traheei distale, 106
Detresă respiratorie acută, 205f Disfagie, 60c, 61
Disglobulinemie, 75 Nivel scăzut de conştienţă, 403 Dispnee, 59
Durere facială, 3
faringian, 3, 48f, 60c
Dornaza alfa umană recombinantă (rhDNsa), 345
Anemia falciformă, 195

ŞI

Eczemă herpetică, 29, 30
Edem facial, 73
Embolie septică pulmonară, 196
Empiem, 66
subdural, 84
împărţit, 192
Empiem pleural, 279-283 complicaţii, 281
concluzii, 282 tablou clinic, 280
date despre detresă respiratorie, 280
sindrom de revărsat pleural, 280 definiţie, 280 diagnostic, 280
laborator, 280
hemoleucogramă completă, 280
căutare antigen, 281 cultură, 281
studiu citochimic, 281 studii de lichid pleural, 280 hemoculturi, 281
Coloraţie Gram, 281 diferenţială, 281
histopatologică, 281 radiologică, 281
Radiografie toracică, 281 epidemiologie naţională şi internaţională, 280 etiologie, 280
copii mai mari, 280 nou-născut, 280
fiziopatologie, 280 istoric medical, 279
patogeneză, 280 prevenţie şi vaccinuri, 282
prognostic, 282 sinonimie, 280
revărsat parapneumonic, 280 empiem
parapneumonic, 280 tratament, 281
antimicrobian, 281
Şcolari şi adolescenţi, 281
sugari şi preşcolari, 281 nou-născuţi, 281
drenaj şi chirurgical, 281
accident vascular cerebral complicat, 281
empiem loculat sau pahipleurită severă, 282
Encefalită, 49, 59
Encefalopatie acută, 19
Boală(e), Alzheimer, 246 aterosclerotică cardiovasculară, 246 congenitală, 75 toxinogenă stafilococică, 176 intoxicaţie alimentară, 176
Sindromul şocului toxic, 176
Opărire cutanată stafilococică, 176
Haemophilus influenzae invaziv tip b, 231
Kawasaki, 246 legionari, 250
Lemierre, 66 de ani
papagali, 241 mână-gură-picior, 29 neuromuscular, 183 prin mecanisme, 176
invazie directă a ţesuturilor, 176 eliberare de toxine, 176 pulmonară cronică, 176 tract respirator superior, 75 infecţie virală acută, 11
Boala diareică în creşe, 231
focare, 231
Adenovirus enteric, 231
aeromonas, 231
astrovirus, 231
calicivirus, 231 *Cryptosporidium,* 231 *Giardia lamblia,* 231 rotavirus, 231 virus hepatitic A, 231
excreţie asimptomatică, 231
de virusuri enterice, 231
Giardia lamblia, 231
factori de mediu, 232
bacterii coliforme fecale, 232
enteropatogeni, 232 hepatita A, 232
pe cale fecal-orală, 232 transmitere, 231
enteropatogeni, 231
în familie şi la lucrători, 231 fecal-oral, 231
de la persoană la persoană, 231
Îngroşare peribronşică, 339 Răguşeală progresivă, 106 Enterovirus, 12c
Oameni. *Vezi şi* Infecţii faringiene cu enterovirus, serotipuri de, 33c
Eozinofilie tropicală, 250
Epiglotită acută, 101-102 complicaţii, 102
Adenită cervicală, 102
artrită septică, 102 meningită, 102
pneumonie, 102 otită medie, 102 pericardită, 102 tablou clinic, 101
stridor inspirator, 101 vorbire limitată de durere, 101 obstrucţie a căilor respiratorii superioare, 101
Sialoree, 101
tahipnee, 101
diagnostic, 102
diferenţial, 102
abces peritonsilar, 102 amigdalită acută, 102 corp străin, 102 difterie, 102
laringotraheobronşită acută (crup), 102
traheită bacteriană, 102
uvulită, 102
Scădere în Mexic din cauza vaccinării pentavalente, 101
factori de risc, 101
copii de creşă, 101
Relaţii sexuale între negri şi hispanici, 101
sistemul imunitar al gazdei, 101 cel mai frecvent agent cauzator al, 101
Haemophilus influenzae tip b (Hib), 101
Haemophilus parainfluenzae, 101 *Klebsiella pneumoniae,* 101
Neisseria meningitidis, 101
Stafilococul auriu, 101
Streptococcus pneumoniae, 101 traumă directă sau leziune termică, 101
virusul varicelo-zosterian, 101 inflamaţia acută a epiglotei, 101 dificultăţi de respiraţie şi iritabilitate, 101
febră cu debut brusc, 101 inflamaţie şi edem al membranelor, 101 prezentare cosmopolită, cu predominanţă la bărbaţi, 101
incidenţă mai mare între unu şi şase ani, 1 01
Prevenirea, 102
rifampicină, 102
vaccin pentavalent la vârsta de 2, 4 şi 6 luni, 102
tratament, 102
cefalosporină de generaţia a treia, 1 02
ampicilină-sulbactam, 102 ceftriaxonă sau cefotaximă, 102
examen faringian, 102 venipuncturi, 102
utilizare de antibiotice, 102
Episoade recurente de faringită, 60c Eroziune vasculară carotidiană, 66
Erupţie cutanată, 68
Scleroză multiplă, 246 Splenomegalie, 46c
Stafilococul pneumoniae, 174-181
caz clinic, 180
clasificare, 175
bacterii gram-negative, 175
Gram-pozitiv, 175 *Staphylococcus aureus* sau coagulazo-pozitiv, 175 dobândit în comunitate, 175 dobândit în spital, 175
Staphylococcus epidermidis, 175 dobândit în comunitate, 175
Staphylococcus saprophyticus, 175
complicaţii, 177 extrapulmonare, 177
Cardită, 177
meningită, 177
osteomielită, 177
sepsis, 177
pulmonar, 177
abces pulmonar, 177
fistule bronhopulmonare, 177 pneumatocel, 177
pneumotorax, 177 concluzii, 180 tablou clinic, 177 definiţie, 174 diagnostic, 177 clinic, 177 imagistică, 177 de laborator, 177 diferenţial, 177-178
de revărsate pleurale, 178 epidemiologie, 174-175 colonizează până la 50% din populaţia generală, 175
stafilococi coagulazo-pozitivi, 175 transmişi prin contact direct, 175 etiologie, 175
Caracteristici microbiologice, 175 factori predispozanţi, 176 adenovirus, 176
boală pulmonară cronică, 176 boală

respiratorie virală, rujeolă, 176
fibroză chistică, 176
infecţii cutanate preexistente, 176
gripă, 176
leucemie, 176
tratament antibiotic anterior, 176
fiziopatologie, 177 istoric, 174 identificare, 175
structură, 175
tipuri de fagi, 176
patogeneză, 176 distrugerea locală a ţesuturilor, 176 boli stafilococice toxigene, 176
intoxicaţie alimentară, 176
sindromul şocului toxic, 176 sindromul pielii opărite stafilococice, 176
boală prin mecanisme, 176
invazie directă a ţesuturilor, 176 eliberare de toxine, 176 pneumonie, 176
Prevenirea şi vaccinarea, 180
de focare epidemice, 180
Pneumonia stafilococică, prevenire şi vaccinare *(continuare)* Izolarea pacientului într-o cameră privată, 180 Educaţie privind igiena personală, 180 Spălarea strictă a mâinilor, 180 Personal medical protejat cu măşti, 180
tratarea la timp a cazurilor iniţiale, 180
prognostic, 180 sinonimie, 174
stafilococi coagulazo-pozitivi, 174 *Staphylococcus aureus,* 174 simptome acute severe, 176
febră, 176; insuficienţă respiratorie semnificativă, 176
letargie, 176 tulburări digestive, 176
tratament, 178
Antibiotice preferate, 178 antibiotice cele mai frecvent utilizate, 179 daptomicină, 180 fosfomicină, 180 lincocinamide, 169 clindamicine, 169 lincomicine, 169 linezolid, 179 macrolide, 179 azitromicină, 179 claritromicină, 179 meticilină, 179 peniciline naturale, 179 peniciline semisintetice, 179 telitromicină, 179 vancomicină, 179 toracoscopie video-asistată, 180 diagnostic, 180 evoluţie, 180 tratament, 180
Infertilitate masculină cu azoospermie, 341
Raluri bronşice, 3
Stomatită ulcerativă, 225 Strănut, 2, 11
Streptococcus pneumoniae de grup A, 320-324
Caz clinic, 323 complicaţii, empiem, 322 scarlatină, 322 focare septice în oase sau articulaţii, 322 glomerulonefrită acută, 322 insuficienţă respiratorie, 322 pneumonie necrozantă, 322 sindrom de şoc toxic, 322 definiţie, 320 diagnostic, 322 clinic, 322 laborator, 322 diferenţial, 322 radiologic, 322 boală invazivă cauzată de, 321 epidemiologie, 320 faringoamigdalită, 320 scarlatină, 320
etiologie, 321 constituenţi intrinseci sau somatici, 321
streptococ beta-hemolitic, 321 proteine extracelulare, 321 factor de virulenţă, 321
capsulă de acid hialuronic, 321
streptolizină S, 321 proteină M, 321
factori de risc, 321 dependenţa de droguri injectabile, 321 alcoolism, 321 diabet, 321
boli de inimă, 321 infecţie cu HIV, 321
prin medicamente antiinflamatoare nesteroidiene, 321 faringoamigdalită streptococică, 321 fasciită necrozantă, 321
impetigo, 321 infecţie a gâtului prin, 321
prevenire, 323
Tratament la timp, 323 vaccin împotriva varicelei de la vârsta de un an, 323
prognoză, 323
sindromul şocului toxic, 321 sinonime, 320
boală invazivă cauzată de *Streptococcus pyogenes, 320* pneumonie streptococică hemolitică de grup A, 320 tratament , 323
medical, 323 chirurgical, 323 Streptococ de grup B, 352-358 clasificare serologică (serotipuri) a, 353f
complicaţii, 356
concluzii, 357
tablou clinic, 354
boală cu debut tardiv, 355
boală cu debut precoce, 354 definiţie, 352
Streptococcus agalactiae, 352 diagnostic, 355
clinic, 356
Teste de laborator, 355 creştere în clorură de sodiu, 356 cultură în bulion Todd-Hewitt, 356 hidroliza hipuratului, 356 test de aglutinare latex, 356 test CAMP, 356 rezistenţă la bacitracină, 356 histopatologic, 356 radiologic, 356 diagnostic diferenţial, 356 cu RDS secundar bolii membranei hialine, 356 sindrom de aspiraţie de meconiu, 356
tahipnee tranzitorie a nou-născutului, 3 56
în Mexic de Solórzano şi colab., studii asupra, 353
frecvenţă scăzută a izolatelor de serotip III, 353
colonizare cervicovaginală, 353
endometrită postcezariană, 353 frecvenţa tulpinilor netipabile, 353 boală cauzată în stadiu incipient şi tardiv, 355c
epidemiologie, 352
izolarea tractului genital şi intestinal, 352
Colonizarea genitală la femeile însărcinate, 353 etiologie, 353
Streptococcus agalactiae, 353 istoric, 352
Palacios şi colab., studii despre, 353
patogeneză, 353
C5a-peptidază, 354
hialuronidază, 354 polizaharidă capsulară, 354 protează, 354
RDP III-3 tip clonal, 354 prevenţie şi vaccinare, 357 chimioprofilaxie intrapartum, 357 vaccin în curs de dezvoltare, 3 57
prognostic, 357 serotipuri I, II şi III în infecţia perinatală, 353
sinonimie, 352
streptococ de grup B, 352
Streptococcus agalactiae, 352 tratament, 357
căi de infecţie prin, achiziţie nosocomială, 354
ascendent, 354
în timpul naşterii, 354 hematogen-transplacentar, 354 prin contiguitate, 354
Exacerbarea(ele) astmului, 19, 19f în bolile cronice ale SNC, 21
Exteriorizare, retroauriculară, 93
temporozigomatică, 93
Exudat, 68
faringian, 3, 19, 60c

F

Factor, conductanţă transmembranară, 215
necroză tumorală, 14 export nuclear (NS2 sau NEP), 18
Insuficienţă renală, 403
Faringită, 225 febrilă acută, 24c. *Vezi şi* faringoamigdalită bacteriană, 225
congestivă, 3 virală acută, 1
Faringită cu virusul Epstein-Barr, 43-49 ARN codificat de, 44 Criterii Hoagland pentru diagnostic, 44
diagnostic, 44-45 limfadenopatie, 44 durere faringiană, 44 febră, 44 hipertrofie amigdaliană, 44 peteşii tranzitorii pe palat, 45 prezenţa splenomegaliei, 45 diagnostic serologic al infecţiei, 46, 47c
ADN EBV (PCR) în ser, 46, 47c anticorpi, anti-EA, 46, 47c anti-EBNA, 46, 47c heterofile, 46, 47c IgG anti-VCA, 46, 47c IgM anti-VCA, 46, 47c Antigen EBV în celulele B şi ţesuturile, 46, 47c
Diagnostic diferenţial, 45, 45c absenţa splenomegaliei sau hepatomegaliei, 45, 46c faringită streptococică, 45, 46c faringită virală cauzată de alte virusuri, 45, 46c infecţie acută cu citomegalovirus (CMV), 45, 46c toxoplasmoză, 45, 46c
studii de laborator, 45-47 aglutinare la latex, 46 anticorpi heterofili, 46 test pozitiv pentru anticorpi heterofili, 46
Criteriile Hoagland, 45 testul Paul-Bunnell, 46 etiologie, 44 infecţie, ca distribuţie universală, 44
din limfocitele B, 44
subclinic în copilăria timpurie, 44
inflamaţia structurilor faringiene, 43 copii cu anticorpi anti-EBV (Mexic 1973), 44 perioadă de incubaţie de patru până la şase săptămâni, 44 prevenirea complicaţiilor şi a recurenţelor, 48-49
anemie hemolitică, 49 anomalii neurologice, 49 encefalită, 49
Evitaţi activităţile de contact, 49 reduceţi la minimum contactul cu saliva, 49
hemofagocitoză, 49 spălarea mâinilor, 49 meningită, 49 miocardită, 49 nefrită interstiţială acută, 49

obstrucţie a căilor respiratorii, 49 paralizii ale nervilor cranieni, 49 risc de ruptură splenică, 49 trombocitopenie, 49 recomandări pentru diagnostic, 47 detectarea streptococului de grup A, 47
Test serologic VCA-IgG, 47 semne şi simptome ale mononucleozei infecţioase, 45c
limfadenopatie, 45c
axilar, 45c
cervical, anterior, 45c
spate, 45c
inghinal, 45c cefalee, 45c orice
limfadenopatie cervicală, 45c
splenomegalie, 45c oboseală, 45c
Peteşii pe palat, 45c transmitere prin salivă (orofaringiană), 44
transfuzie de sânge, 44 tratament, 47-48
Măsuri generale (hidratare), 47
simptomatice, 47
Faringoamigdalită, adenovirus, 23-26
complicaţii, 25 tablou clinic, 25
Febra faringoconjunctivală la copiii de vârstă şcolară, 25 de ani
diagnostic, 25
cultură, 25
imunofluorescenţă, 25 imunotest enzimatic, 25 reacţie în lanţ a polimerazei, 25
serologie, 25
ELISA, 25
hemaglutinare, 25 epidemiologie, 23
la sugari şi copii mici, 23 frecvenţă iarna şi la începutul verii, 23
infecţii respiratorii acute, 23 perioadă de incubaţie de două până la 14 zile, 23
prin contact direct cu particule de aerosoli şi materiale fomite, 23
din cauza focarelor de febră faringoconjunctivală, 23
transmisie, 23
în spitale de către personal sau echipamente contaminate, 23
pe cale fecal-orală, 23
etiologie, 23
fiziopatologie, 24
Alte simptome frecvente, 25 bronşiolită secundară, 25 mărirea ganglionilor limfatici regionali, 25
crup, 25 inflamaţia mucoasei nazale, 25 otită medie acută, 25 rinită, 25 sindrom asemănător pertussisului, 25 tuse, 25
Prevenirea şi tratamentul, 25-26 Igiena şi spălarea mâinilor, 26 Paracetamol pentru febră, 26 Ribavirină intravenoasă, 26
Principalul simptom al infecţiei este febră, cum ar fi 26
subgenuri şi serotipuri legate de diferite forme clinice, 23, 24c boală, 24c bronşiolită-pneumonie, 24c cistită hemoragică acută, 24c faringită febrilă acută, 24c febră faringoconjunctivală, 24c gastroenterită, 24c hepatită, 24c keratoconjunctivită, 24c tract genitourinar, 24c *Arcanobacterium haemolyticum,* 68-71 complicaţii, 69
local în abcesul faringian şi peritonsilar, 69
abces cerebral sistemic, 69 celulită orbitală, 69 endocardită, 69 infecţii ale ţesuturilor moi, 69 meningită, 69
concluzii, 70
tablou clinic, 69
eritem multiform, 69
Faringită, cauzată de *streptococul* hemolitic de grup A **p , 69**
uşoară sau moderată, 69 membranoasă, 69
limfadenită cervicală, 69 mononucleoză infecţioasă cauzată de virusul Epstein-Barr, 69
Peteşii pe palat şi glosită, 69 definiţie, 68
diagnostice de laborator, 70 agar-sânge uman, 70 test CAMP invers, 70
diagnostic diferenţial, 70 erupţie cutanată asemănătoare scarlatinei, 70 infecţii cu *Mycoplasma pneumoniae* , 70 virusul Epstein-Barr, 70 epidemiologie, 68 etiologie, 69
fiziopatologie, 69 istoric, 68
cele mai frecvente manifestări clinice, 68
congestie faringiană, 68 erupţie cutanată, 68 exudat, 68 febră, 68 limfadenopatie cervicală, 68
Faringoamigdalită *(continuare)*
Patogeneza, 69, prognosticul *Arcanobacterium haemolyticum (continuare) 70*
bun chiar şi fără tratament, 70 intervenţie chirurgicală la timp, 70 terapie antimicrobiană adecvată, 70 sinonimie, 68
Bacterii corineiforme, 68 tratament, 70 p-lactamice, 70 cefalexină, 70 ciprofloxacină, 70 clindamicină, 70 doxiciclină, 70 vancomicină, 70
macrolide, azitromicină, 70 eritromicină, 70
simptomatice, analgezice, 70
antiinflamatoare, 70 antipiretice, 70
Corynebacterium diphtheriae, 38-42 absorbţia toxinelor, 40 miocardită, 40 necroză locală în rinichi, 40 neurită, 40
Caz clinic, 42 complicaţie(i), 41 miocardită difteritică, 41 obstrucţie a căilor respiratorii, 40 paralizie postdifteritică, 41
Concluzii, 42 Definiţie, 39 Difterie cutanată, 39 Difterie respiratorie, 39 Cauze de deces la copii, 39 Miocardită, 39 Obstrucţie a căilor respiratorii, 39 Polinevrită, 39
diagnostic diferenţial, 41
abcese peritonsilare sau retrotonsilare, 41 adenoidită, 41
angină pectorală, necroză agranulocitară, 41 ulceronecrotică Paul-Vincent, 41 corp străin, 41 faringoamigdalită bacteriană, 41 faringoamigdalită virală, 41 herpangină, 41 mononucleoză infecţioasă, 41 papilom laringian şi tumoră laringiană, 41 sifilis, 41
Sinuzită, 41 Epidemiologie, 39 Incidenţă în Statele Unite, 39 Reacţie Schick, 39
Etiologie, 39
izolarea virusului, 39 agar cisteină-telurită, 39 agar ser-telurită, 39 mediu Loffler, 39 colorare Gram, 39
examinare directă cu colorare Gram, 39
test de toxicitate, *in vivo* sau *in vitro,* 39
istorie, 38
infecţie localizată a membranelor mucoase, 40 piele, 40
Imunizarea cu anatoxină difterică, 39
manifestări clinice, 40-41
difterie, faringoamigdaliană, 40 nazală, 40
Laringită difterică, 41
microscopie electronică a *C. diphteriae,* 41f
Prevenirea şi vaccinurile, 42
prognostic, 42 tratament, 41
antimicrobian, 41
antitoxină difterică şi antibiotice, 41
tratament de susţinere sau simptomatic, 41
diagnostic de laborator, 413 microorganisme ale florei normale, 414
Actinomyces, 414
Bacteroides spp., 414
spirochete, 414
Neisserias spp., 414
alte anaerobe şi drojdii, 414
Stafilococul albus, 414
Stafilococul epidermidis, 414
Streptococcus viridans, 414 microorganisme oportuniste, 414
Haemophilus influenzae neîncapsulat, 414
Stafilococul auriu, 414
Streptococcus pneumoniae, 414
microorganisme patogene, 414
bacterii, *Corynebacterium diphtheriae,* 414
Corynebacterium ulcerans, 414
microorganisme de Vincent, 414
Streptococcus pyogenes de grup A, 414 şi alţii streptococi **s P** -hemolíticos (grupele B, C, G, F), 414
ciupercă, *Candida albicans,* 414
virus, adenovirus, 414
Enterovirus, 414
virusul herpesului tip 1, 414
virusurile gripale şi paragripale, 414
virus sinciţial respirator, 414 proces simplificat, 414 tip de probă, 413 streptococ de grup A, 50-56 aderenţa bacteriilor la celulele epiteliale, 52
complicaţii, 54
artrită post-streptococică, 55
febră reumatică, 54
cu cardită şi glomerulonefrită, 54
glomerulonefrită post-streptococică, 54
microorganismele cele mai asociate cu artrita reactivă, 54
Chlamydia pneumoniae, 54
Chlamydia trachomatis, 54
Salmonella enteritidis, 54
Salmonella typhimurium, 54

Shigella flexneri, 54 de ani
Yersinia enterocolitica, 54
Sindromul şocului toxic streptococic (STES), 55 tablou clinic, 52-53 definiţie, 51
inflamaţia peretelui faringian, 51 diagnostic, 53
criterii, Breese pentru copii şi adulţi, 5 3
Centor, 53 de ani
Clinician Walsh, 53 de ani
cultură din tampon faringian, 53 test rapid de detectare a antigenului, 53
Scorul criteriului Centror la adulţi, 53
diagnostic diferenţial, 54
faringită acută, 54
faringită cauzată de *Neisseria gonorrhoeae,* 5 4
limfadenopatie marcată a gâtului, 5 4
epidemiologie, 51 etiologie, 52
febră reumatică la 2 până la 3% dintre indivizi, 52 istoric, 50 patogeneză, 52
daune, 52
streptolizine, 52
exotoxine pirogene, 52 diseminare, 52
întâlnire, 52
pe pielea şi mucoasele umane, 52 prin picături de salivă, 52 prin contact mână-mână-gură, 52 intrare, 52
aderenţa bacteriilor la celulele epiteliale, 52
multiplicare, 52
factor antifagocitar al proteinei M *S. pyogenes,* 52 prevenţie şi vaccinare, 56
prognostic, 56 tratament, 55 amoxicilină, 55
amoxicilină cu clavulanat, 55 cefalosporine de primă generaţie, 5 5
cefalosporine de a doua generaţie, 55
clindamicină, 55
penicilină V, 55
herpes simplex, 27-31 candidoză orală, 29 caz clinic, 30
leziune(i), satelit pe lobul urechii, 30f
leziuni ulcerative în cavitatea bucală şi pielea din jur, 30 complicaţii, 30 definiţie, 27
boli exantematoase (varicelă), 27
infecţie cu herpes oral, 27 diagnostic, 28
candidoză orală frecventă (candidoză orală), 29
laborator, 28
patologie, 29
prin radiologie, 29
diseminare hematogenă cu leziuni viscerale, 29f
diagnostic diferenţial, 29
difterie faringoamigdaliană, 29 boala mână-gură-picior, 29 herpangina, 29
Leziuni cauzate de VZV, 29
leziuni ulcerative dureroase în cavitatea bucală, 29
procesul exudativ al amigdalelor, 29
eczemă herpetică, 30 epidemiologie, 27-28
excreţia virusului în salivă, 28
gingivostomatită HSV-1 în copilărie, 27-28
infecţie la pacienţii ambulatori, 28
etiologie, 28 fiziopatologie, 28
formarea de vezicule şi ulcere, 28 de ani
infecţie primară asimptomatică, 28
patogeneză, 28
prin contact cu organele genitale în HSV-2, 28
salivă în HSV-1, 28
Prevenţie şi vaccinare, 30 prognostic, 30
sinonimie, 27
stomatită herpetică, 27
faringită herpetică, 27 gingivostomatită herpetică, 27 herpes oral, 27
herpes simplex, 27
terapie adjuvantă, 30
antihistaminice (difenhidramină), 30
antipiretice non-salicilate pentru controlul febrei, 30
Gel de aluminiu şi magneziu, 30 de
tratamente, 29-30
aciclovir, 29
famciclovir, 30
penciclovir, 30 *Mycoplasma pneumoniae,* 57-62
Aderenţa micoplasmei la epiteliul respirator, 58
Interacţiunea dintre adezina P1 şi celula gazdă şi 58-59
infecţii acute non-streptococice asociate cu, 58
asociate cu celulele gazdă, 58 caracteristici epidemiologice şi clinice, 60c
antecedente de respiraţie şuierătoare, 60c
disfagie, 60c durere faringiană, 60c episoade recurente de faringită, 60c
exudat faringian, 60c hiperemie faringiană, 60c hipertrofie amigdaliană, 60c
limfadenopatie cervicală, 60c rinită, 60c
tuse, 60c caz clinic, 61 colonii sferice crescând pe agar, 58f, 58
Complicaţii, 59 bronhopneumonie, 59 dispnee, 59 encefalită, 59
extrapulmonar în SNC, 59 pneumonie, 59
paralizii ale nervilor cranieni, 59 poliradiculită, 59 sindrom cerebelos, 59 sindrom Guillain-Barré, 59 concluzii, 61 tablou clinic, 59
Faringită recurentă, 59 faringoamigdalită secundară *infecţiei cu S. pyogenes,* 59 diagnostic de laborator, 59-61
Determinarea cantitativă a IgM şi IgG, 61
Testul PCR, 60
Test ELISA, colorare Gram 60, diagnostic diferenţial 59, 61
adenovirus, 61 herpes simplex, 61 virus Coxsackie, 61 virus Epstein-Barr, 61 virus gripal ECHO, 61 etiologie, 58
membrana celulară şi citoplasmă, 58 morfologie pleomorfă, 58 multiplicare prin fisiune binară, 58 manifestări clinice, 59
durere de cap, 59
coriză, 59
durere faringiană, 59
febră, 59
durere de urechi, 59
frecvenţă mai mare la vârsta pediatrică, 57 patogeneză, 58
prevenţie, 61
transmisie, atunci când vorbim, 58
contact direct, 58
Expunerea la secreţii nazofaringiene contaminate, 58 tuse sau strănut, 58
tratament, 61
Fasceită necrozantă, 54, 153
Oboseală, 48f, 49
Fertilitatea la femei, scăderea 341
Bronhoscopie cu fibră optică, 197
Fibroza ţesutului pulmonar, 148
Fibroză chistică şi infecţii respiratorii, 336-346
afecţiuni genito-urinare, 342 caz clinic, 346
complicaţii, 342 aspergiloză bronhopulmonară alergică, 343
atelectazie, 342
hemoptizie, 343 insuficienţă respiratorie, 343 pneumotorax, 343
concluzii, 346
Consiliere genetică, 345
definiţie, 337
diagnostic, 339
clinic, 339
adolescenţi şi adulţi, 340 şcolari, 340
sugari, 340
preşcolari, 340 nou-născuţi şi sugari, 340
Examinarea sudorii folosind metoda Gibson şi Cooke, 339
Radiografie toracică, atelectazie, 339, 340f
bronşiectazie apicală, 339, 340f îngroşare peribronşică, 339 tomografie computerizată de înaltă rezoluţie a toracelui, 340f
diagnostic diferenţial, 342 gastrită cauzată de *Helicobacter pylori,* 342
boală pulmonară, 341 epidemiologie, 337
etiologie, 337
evaluarea şi urmărirea pacientului cu, 341
fiziopatologie, 338-339
glande sudoripare, 342 istoric, 337
manifestări ale tractului gastrointestinal, 342
patogeneză, 338
patologie, 342
Prevenirea şi vaccinurile, 346
controlul infecţiilor respiratorii, 346
deficienţe nutriţionale, 346 prognostic, 343
sinonimie, 337
Fibroză chistică şi infecţie respiratorie, diagnostic *(continuare)* boală, a săruturilor sărate, 337 fibroză chistică a pancreasului, 337 fibroză pancreatică, 337
FC sau mucoviscidoză, 337 mucoză, 337
tratament, 343
de eradicare, 343-344
Haemophilus influenzae, 344
Pseudomonas aeruginosa, 344

Staphylococcus aureus, 344 dintre exacerbări, 344
Pseudomonas aeruginosa, 345
Staphylococcus aureus, 344 supresie, 345
chirurgie localizată, 345
dornaza alfa umană recombinantă (rhDNsa), 345
Posibilităţi de terapie genică, 345
suplimente de vitamine liposolubile, 345
exerciţii fizice, fizioterapie 343 de două sau trei ori pe zi, 343
Terapie prin inhalare, 343
Febră, scarlatină, 71 faringoconjunctivală, 23, 25 reumatică, 320
Fistulă traheoesofagiană, 183
Focare septice în oase sau articulaţii, 322
Forssman, antigen al, 157
Fotofobie, 242
Furunculoză, 89
al canalului auditiv extern, 94 *Fusobacterium nucleatum,* 184

G.

Ganglioni limfatici, 7
Gastroenterita, 23, 24, 24c. *Vezi şi* Adenovirus
Faringoamigdalita Gelle, fistula de, 93
Genotipuri ale virusului SARS-CoV, 146
Gingivita, 184
Gingivostomatită herpetică, 27, 29-30
Glomerulonefrită, acută, 322 post-streptococică, 54
Gonoree, faringiană, 379 oftalmie *neonatală* , 380
Coloraţie Gram, 39
Sindromul Guillain-Barré, 19, 21, 59

H

Haemophilus influenzae, caracteristici biochimice importante clinic ale, 171c
H. aphrophilus, 171c
H. ducreyi, 171c
H. haemolyticus, 171c
H. influenzae, 171c
H. parahaemolyticus, 171c
H. parainfluenzae, 171c
H. paraphrophilus, 171c
H. segnis, 171c
pneumonie cauzată de, 167-173 diagnostic, 170 tablou clinic, 170
Date epidemiologice, 171
detectarea antigenului, 171 teste de laborator, 171 radiografie toracică, 171
testare a sensibilităţii la antimicrobiene, 171 semne şi simptome, 170
Manifestări VRB, 170 manifestări nespecifice, 170 semne de infecţie extrapulmonară, 170
semne de iritaţie pleurală, 170
semne de pneumonie, 170
fiziopatologie, 170 identificare şi clasificare, 168 infecţie(i), prin serotipuri non-B, 168
pulmonară, 170
Introducere, 167 Patogeneză şi imunitate, 168-170 Deficienţă(i) de, Anticorpi (celule) B), 168
supliment, 168
Subclasele IgA şi IgG, 168
imunodeficienţă variabilă comună, 168
sindromul hiper-IgM, 168
Wiskot-Aldritch, 168 prevenţie, 172
vaccinuri conjugate de tip B autorizate în UE, 172, 172c
ActHIB, 172c
Combax, 172c
HibTITER, 172c
PedvaxHIB, 172c
TriHIBit, 172c
tratament, 171
antibiotice recomandate, 172c amoxicilină cu/fără clavulanat, 172c
ampicilină/sulbactam, 172c cefotaximă, 172c
ceftriaxonă, 172c
cloramfenicol, 172c
imipenem cilastatină, 172c meropenem, 172c
sensibilitate antimicrobiană, 1 71
tip b (Hib), 113 pneumonie severă, 110 meningită, 110
Hemaglutinină virală, 18 Hematoxilină-eozină (HE), 294
Hemofagocitoză, 49
Hemoptizie, 213, 343
Hepatită, 24c
Hepatomegalie, 45, 46c
Herpangina, 29, 41
Herpes simplex, 27, 61, 366-372 diagnostic, 368 clinic, 368 de laborator, 368 radiologic, 369
diagnostic diferenţial, 369 epidemiologie, 366
factori asociaţi cu sechele neurologice, 369
convulsii, 369 boli ale sistemului nervos central, 369
mucocutanată cu virus herpes tip 2, 369
fiziopatologie, 368
Istoric, 366 Manifestări clinice ale infecţiei prin, 368
encefalită, 368
gingivostomatită (infecţie primară), 368
herpes labial, 368 keratoconjunctivită, 368
patogeneză, 367 prevenţie, 370 îngrijirea copiilor cu infecţie mucocutanată, 370
personal spitalicesc infectat, 370;
prognostic, 369
tratament, 369
Herpes zoster otic, 89
Hiperemie faringiană, 60c Hiperflux pulmonar, 333
Hiperimunoglobulinemie E, 215 Hiperplazia celulelor epiteliale alveolare, 148
Hipertrofie, amigdaliană, 44, 60c
de cornete, 75
Pierderea auzului conductivă sau mixtă, 83
Hipoplazie pulmonară asociată cu hernie diafragmatică, 214
Hipoxemie, 334, 399c
Histoplasma capsulatum, 12c Ciupercă dimorfă, 286
Spitalizarea sugarilor cu astm sever, 141
preşcolari cu celulită facială, 141

Yo

Icter neonatal prelungit (colestatic), 340
Ileus meconial, 340
Imagistica în infecţiile respiratorii inferioare, 421-445
complicaţie pleuropulmonară, 432f, 436f
Secţiune axială, cu inel cu pecete şi imagini nodulare, 443f la un pacient cu antecedente de pneumonie severă, 431
revărsat pleural multilocular, 435f empiem unilocular, 435f şcolar cu empiem şi fistulă bronhopleurală, 433f histoplasmoză diseminată, 441f imunodeficienţă celulară primară, 442f
pneumonie, cu focare multiple, 428f în lobul superior drept, 428f sugar, cu bronşiolită, 422f
cu sindrom Down şi reflux gastroesofagian, 423f minor, internat pentru febră, 428f
tuberculoză miliară, 439f HIV/SIDA, 441f limfom non-Hodgkin, 444f pneumonie necrozantă cu cultură pozitivă pentru *Staphylococcus aureus,* 437f
pacient, trei ani, cu episoade anterioare de respiraţie şuierătoare, 423f, 12 ani, cu imunodeficienţă celulară primară, 441f, femeie, 14 ani, cu tuberculoză pulmonară, 440, patru ani, cu pneumonie dobândită în comunitate, 424f, opt ani, cu *pneumonie cu M. pneumoniae,* 424f, trei ani, cu abces pulmonar, 438f, bărbat, patru ani, cu tuberculoză primară, 439f
13 ani de vârstă cu empiem, 435f
14 ani, cu tuse seacă, 430f
15 ani cu diagnostic de tuberculoză pulmonară, 440f
15 ani, cu empiem drept, 444f
opt ani cu pneumonie cauzată de *M. pneumoniae* , 424f
Copil de şapte ani diagnosticat cu fibroză chistică, 442f Preşcolar de sex masculin cu pneumonie dobândită în comunitate complicată de empiem pulmonar, 435f
Radiografie, cu dovezi de hiperinflaţie pulmonară bilaterală, 422f
şi tomografie computerizată toracică normală, 421f tumoră mediastinală de origine germinală, reconstrucţie multiplanară a tumorii, 445f
teratom matur, ecografie toracică 445f, 434f
Impetigo, 321 Indol-3-carbinol (I3C), 107

Instabilitate hemodinamică, 403
Infarct pulmonar infectat, 189 Infecţie(i), abdominală, 189 anogenitală, 105 bacteriană, 189 tract respirator inferior, 83 cutanată preexistentă, 176 dentară, 75 extrapulmonară severă, 403 faringiană cauzată de enterovirus, 32-37 cauze ale anginei herpetice, 34c enterovirus, 34c virus, Coxsackie, A, 34c
B, 34c
ECHO, 34c complicaţii, 35 concluzii, 36 tablou clinic, 35 boala mână-gură-picior, 35 enterovirus respirator, 35
Coxsackie A21 şi A24, 35 faringită limfonodulară acută, 35 herpangina, 35 diagnostic de laborator, 35 cultură celulară, 35 serologie, 36 diagnostic diferenţial, 36 epidemiologie, 36 în zonele tropicale şi subtropicale, 36 în regiunile cu climat temperat, 36 frecvenţă mai mare la bărbaţi, 32 prevalenţă vara şi toamna, 32 fiziopatologie, 34 patogeneză, 34 prevenţie şi vaccinuri, 36 prognostic, 36 serotipuri umane, 33c transmitere, 33
Alimente şi apă, 33 contact manual, 33 contagiune, 33 fomite, 33 incidenţă, 33
enterovirus asimptomatic, 33
infecţii cu virusul poliomielitei, 33 meningită aseptică la sugarii mici, 33 incubaţie, 33 instrumente chirurgicale şi oftalmologice, 33 cale fecal-orală, 33 laringian, 105 ureche medie, 13 respiratorii acute, 1-4, 136 caracteristici clinice, 3
bronşită, 3
faringita, 3 faringoamigdalita purulenta, 3
laringita, 3 otita medie acuta, 3
rinofaringita, 3
sinuzită, 3
cauzate de mediu, 2 dificultăţi în obţinerea apei potabile, 2
Expunerea la poluanţi de mediu, 2
supraaglomerare, 2 utilizarea lemnelor de foc, 2 clasificarea, 2 cianoză, 2 cu pneumonie şi detresă respiratorie, severă, 2 uşoară, 2 disociere toracoabdominală, 2 fără pneumonie, 2 definiţie, 2 în pediatrie, 1-4 clasificare, 2 diagnostic, 3 factori de prognostic slab, 3 malnutriţie moderată sau severă, 3 dificultăţi în transferul medical, 3 mamă analfabetă sau sub 17 ani
ani, 3
decesul unui copil sub două luni în familie, 3 decese ale unui copil sub cinci ani în familie, 3
prezenţa oricărei imunodeficienţe, 3
Factori de risc ai gazdei, 2 greutate mică la naştere, 2 prematuritate, 2 prematuritate şi malnutriţie, 2
Factori determinanţi: 2 absenţa alăptării, 2 deficit de vitamina A, 2 scheme de vaccinare incomplete, 2
Mecanisme de transmitere, 2 contact direct cu mâinile, 2 picături de la strănut, 2 morbiditate, 2 mortalitate, 2
la copiii sub un an din cauza pneumoniei, 2
prin virus, 2 adenovirus, 2 gripă, 2 parainfluenţă, 2 rinovirus, 2 virus sinciţial respirator, 2 prevenţie medicală, 2 tratament, 3 epidemiologia, 1-4 infraepiglotic inferior, 1
acută, 1 bronşiolită, 1 bronşită, 1 crup, 1 laringotraheită, 1 pneumonie virală acută, 1 traheobronşită virală acută, 1 din exudatele nazofaringiene ale persoanelor infectate, 1 supraglotică superioară, 1
faringită virală acută, 1 răceală comună, 1
rinită, 1
fumat, 2 virusuri care cauzează, adenovirus (AdV), 135
Infecţie(i) respiratorie acută, cauzatoare de virusuri, adenovirus (AdV) *(continuare)*
Coronavirus SARS (SARS-CoV), 135
Coronavirus olandez (hCoV-NL), 135
Coronavirus din Hong Kong (hCoV-HK), 135
Hendra (HV), 135 gripă A şi B, 135 gripă aviară (AIV), 135 metapneumovirus uman (hMPV), 135
Nipah (NV), 135 parainfluenţă 1 până la 4 (PIV1, PIV2, PIV3, PIV4), 135
rinovirus, 135 virus sinciţial respirator, 135 infecţii respiratorii cauzate de *Neisseria gonorrhoeae,* 373-383
caz clinic, 381
complicaţii, 380 definiţie, 374 diagnostic, 378 clinic, 379
Gonoree faringiană, 379 dobândită prin contact oro-genital, 379 autocontaminare prin infecţie anogenitală, 379 faringoamigdalită exudativă, 379 infecţii gonococice perinatale, 379 colonizare a fluidului gastric, 379
colonizare orofaringiană, 379 boală diseminată, 379 infecţie nazală, 379 infecţie otică externă, 379
cultură(i), 378
agar Thayer Martin modificat, 378
agarNYC, 378
culturi faringiene, 378 mediu agar ciocolată, 378 laborator, 378
Hibridizare ADN-ADN în teste rapide, 378
reacţie în lanţ a ligazei, 378 reacţie în lanţ a polimerazei, 378
Diagnostic diferenţial, 379
faringoamigdalită, cauzată de *streptococul* de grup A , 379
virală, 379 boală diseminată secundară, 374
epidemiologie, 374 etiologie, 374
morfologie, 375 taxonomie, 374
Regatul protist, 374
ultrastructură, 375 factori de virulenţă ai *Neisseria gonorrhoeae* , 377c faringoamigdalită, 374 fiziopatologie, 377
infecţii cu transmitere sexuală, 374
molecule AniA în, 376 oftalmită gonococică, 379f patogeneză, 375
structură antigenică, 376
lipooligozaharide, 376 alte proteine, 377
peptidoglican, 376 pili sau fimbrii, 376
proteina I (Por), 376 proteina II (Opa), 376
proteina III (Rmp), 376 proteine ale membranei externe, 376
mecanisme de patogenitate, 375 prevenire şi vaccinare, 380 prognostic, 380 sinonimie, 374
„gonoree", 374
„purgaţii sau «gută militară», 374
tratament, 380
în infecţii, infecţii faringiene necomplicate la copii în afara perioadei neonatale, 380
infecţii gonococice diseminate la copii în afara perioadei neonatale, 381c copii prepubertali cu greutatea <45 kg, 381c
şi adolescenţi, 381c sinusuri paranazale cauzate de *Aspergillus* sp, 73 tract respirator superior, 75 tract respirator inferior, 14 virusul imunodeficienţei umane,
21 de ani
Infiltrate pulmonare bilaterale, 201 Inflamaţie alergică, 75
Gripa (gripa), 16-22, 73, 79
A, 130
proteine virale ale, 131 A sau B, 130 colonizare bacteriană de către, 19
Haemophilus influenzae, 19 *Staphylococcus aureus,* 19 *Streptococcus pneumoniae,* 19 complicaţii, 19
encefalopatie acută, 19 boli pulmonare sau cardiace, 19
exacerbare a astmului, 19 fibroză chistică, 19 pneumonie bacteriană secundară unei infecţii virale, 19
boli pulmonare cronice, 19 otită medie acută, 19 sindrom Guillain-Barré, 19
Sindromul Reye, 19 tablou clinic, 19 limfadenopatie cervicală, 19 febră mare, 19 odinofagie, 19 rinoree sau congestie nazală, 19 tuse seacă, 19
definiţie, 16 diagnostic, 19 diferenţial, 19 schema de administrare intramusculară a vaccinului, 133c etiologie, 17 fiziopatologie, 18 Incidenţa, în funcţie de vârstă şi an, în Mexic,
1999-2005, 17, 17c
pneumonie bacteriană secundară unei infecţii virale, 19 bazală dreaptă, 19f
plan de administrare a vaccinului, 21c sinonime, 16 gripă, 16 gripă, 16 răceală, 16 tratament, 19-20
medicamente antivirale, 19, 21c inhibitori de neuraminidază, 19, 20
oseltamivir şi zanamivir, 19 inhibitori ai

proteinei M2, 19, 20 amantadină şi rimantadină, 19 vaccinuri şi profilaxie, 20
Consumul recent de alimente, 183
Imunitate, adaptivă, 6 caracteristici principale, 6c limfocite B, 6 limfocite T, 6 proteine din sânge (anticorpi [Ab]), 6 tip, celular, 6 umoral, 6
pasiv, 6 antigen (Ag), 6 anticorp (Ab), 6 celule prezentatoare de antigen, 6
Imunitate respiratorie a mucoasei, 5-10 celule ale sistemului imunitar, 6-7 celule T, 6
CD4 sau celule helper, 7 celule citotoxice, 7 celule dendritice, 7 limfocite, celule B, 6 T, 6 răspuns umoral, 7 celule prezentatoare de antigen ale mucoasei nazale, 7
Activarea şi maturarea celulelor CD, 7, celulelor dendritice plasmatice (CDp), 7
Celule epidermice Langerhans, 7
molecule costimulatoare (CD80 şi CD86), 7
celule prezentatoare de antigen ale tractului respirator inferior, 8 definiţii, 5
activ, 6
adaptiv, 6 caracteristici principale, 6, 6c limfocite B, 6 limfocite T, 6
proteine din sânge (anticorpi [Ab]), 6
anticorp (Ab), 6
antigen (Ag), 6
celule prezentatoare de antigen, 6 imunitate înnăscută (naturală), 6 mecanisme de apărare, 6
celule fagocitare (neutrofile, macrofage), 6
citokine, 6
limfocite naturale killer (NK), 6 proteine din sânge (sistemul complementului), 6
organe limfoide secundare, 6 pasive, 6
ţesutul limfoid asociat epiteliului bronşic (BALT), 6
membrane mucoase (MALT), 6
distribuţia şi activarea, 9 zone de iniţiere sau inducţie, 9 inducerea toleranţei în mucoasă, 9-10
celule dendritice, 9
limfocite intraepiteliale, 9 procesarea hepatică a Ag, 10 proteine tolerogene, 10
chemokine imunoregulatoare şi proinflamatorii, 9
organe ale sistemului imunitar, 7 adenoide, 7
amigdale, 7
splină, 7
ganglioni limfatici, 7
ficat, 7
măduvă osoasă, 7
înşelătorie, 7
sistemul imunitar al mucoasei comune, 8
Imunodeficienţe şi infecţii ale tractului respirator, 491-499 Agamaglobulinemie legată de cromozomul X (XLA), 495
consens pentru utilizarea IVIG în tratamentul primar, 494c
defecte ale funcţiei fagocitare, 492 boală granulomatoasă cronică, 4 92
deficienţe în aderenţa leucocitară, 4 93
tip 1 (DAL1), 493
tip 2 (DAL2), 493
Subclase IgG, 496 imunodeficienţe primare datorate deficitului de anticorpi, 493
deficit selectiv de IgA, 494 imunodeficienţă variabilă comună, 495 introducere, 491
neutropenie ciclică, 493
semne de avertizare pentru suspiciunea de boală primară, 492c
abcese profunde recurente, 492c antibiotice, 492c
IV,492c
candidoză, 492c
eşec, cu imunizare, 492c
a creşte, 492c antecedente familiale de imunodeficienţă, 492c
infecţie(i), gravă, 492c oportunistă, 492c sinusală, 492c
pneumonie, 492c otită medie, 492c
sindrom(e), cu imunodeficienţă bine definită, 493
DiGeorge, 494
Wiskott-Aldrich, 493 hiper-IgE, 495 hiper-IgM, 495 imunodeficienţă dobândită (SIDA), 496
infecţii, cu micobacterii, 497; pulmonare, 497; virale, 498
Manifestări pulmonare, 496 pre-HAART post-HAART, 497c Imunostimulante şi prevenirea infecţiilor respiratorii recurente, 446-453 concluzii, 453 definiţii, 446 eficacitatea clinică a, 451 epidemiologia infecţiilor recurente ale tractului respirator superior, 449 Incidenţa IAVR, efectul clinic al IS ca diferenţă netă în, 452c pe grupe de vârstă conform studiului Tecumseh, 451c
limitele utilizării actuale a celor 452 cele mai comune pentru prevenirea infecţiilor respiratorii acute, 448c
mecanismul de acţiune al, 447 alte aplicaţii clinice ale, 452 extracte bacteriene purificate în bronşita cronică şi BPOC, 452 produse derivate din bacterii, 447 molecule sintetice, 447, 448c imiquimod, 447, 449f levamisol, 447 pidotimod, 447, 449f tucaresol (substituit cu benzaldehidă), 447, 449f substanţe derivate din mamifere, 447, 448c
substanţe naturale, 449
Receptori de tip Toll (TLR) şi liganzii acestora, 450c
Imunosupresie indusă de medicamente, 75;
Insuficienţă cardiacă, 149
hepatică, 149
respirator, 147, 149
Insuficienţă respiratorie acută secundară infecţiilor, 391-400 clasificare în funcţie de severitatea problemei respiratorii, 396 detresă respiratorie, 396 insuficienţă respiratorie, 397
Cauze pulmonare infecţioase, bronşiolită, 392 revărsat pleural, 392 pneumonie, 392
culoarea şi temperatura pielii, 396 concentraţia de oxigen prin diferite căi de administrare, 399c cască de protecţie, 399c cateter nazal, 399c incubator şi crupetă, 399c mască simplă, 399c fără reinspirare, 399c reinspirare, 399c cort facial, 399c
şunturi intrapulmonare (cc), 392, 394c
anatomic, 392 capilar, 392 şunt venos sau efect de amestecare, 393
criterii de severitate în, 393, 394c clinic, 394c tulburări neurologice, 394c apnee, 394c aritmii, 394c bradicardie, 394c şoc, 394c cianoză generalizată, 394c hipotonie generalizată, 394c scor Silverman-Anderson egal sau mai mare de 5, 394c tahicardie supraventriculară, 394c
laborator, 394c
Şunturi intrapulmonare mai mari de 20%, 394c
Diferenţa de Aa a $_{O2}$ mai mare de 330 U Torr, 394c
$_{a}pCO_2$ cu 5 mmHg pe oră, 394°C
Progresie rapidă de la insuficienţă respiratorie de tip I la tip II, pH 394c sub 7,20, 394c
defect de difuzie, 392
a gazelor la nivel celular: afinitatea hemoglobinei pentru oxigen, 392
afinitate scăzută, 392 afinitate crescută, 392 în transportul oxigenului, 393 în perfuzie, 393
Insuficienţă respiratorie acută secundară infecţiilor *(continuare)*
inegalitatea ventilaţiei/perfuziei, 392
admisie de aer, 396
evaluarea funcţiei respiratorii, 395 frecvenţă respiratorie normală pentru vârstă, 393, 395c
adolescenţi cu vârsta cuprinsă între 13 şi 18 ani, 395c copii de vârstă şcolară cu vârsta cuprinsă între 6 şi 12 ani, 395c sugari cu vârsta de un an, 395c copii mici cu vârsta cuprinsă între 1 şi 3 ani, 395c copii preşcolari cu vârsta cuprinsă între 4 şi 5 ani, 395c hipoventilaţie alveolară, 392
acumularea de secreţii, 392 reducerea spaţiului mort, 392 introducere, 392
cauză de morbiditate şi mortalitate naţională, 392
complicaţii la copiii grav bolnavi spitalizaţi, 392
internare la terapie intensivă pediatrică, 392
Gestionarea dificultăţii e, 397 a copilului cu dificultate e, 397c iniţiala dificultăţii e, 397 introducerea, 397
manifestări clinice, 393 cardiovasculare, 393
aritmii, 393
bradicardie, 393 hipertensiune arterială, 393 hipotensiune arterială, 393 tahicardie, 393 cerebrală, 393
durere de cap, 393
anxietate, 393

iritabilitate, 393 tulburare a conştienţei, 393 respiratorii, 393 dilatarea nasului, 393 bradipnee, 393 cianoză, 393 mormăit, 393 respiraţie şuierătoare, 393 tahipnee, 393 Evaluare Silverman-Anderson, 394c
evazare nazală, 394c
modificat, evazare nazală, 394c cianoză, 394c mormăit expirator, 394c retracţie xifoidă, 394c retracţii intercostale, 394c mişcări toracoabdominale, 394c mormăit expirator, 394c retracţie xifoidă, 394c retracţii intercostale, 394c
Mecanică respiratorie, 395 pulsoximetrie, 396 saturaţie de oxigen, 393 sisteme de administrare a oxigenului, 398 cască de protecţie, 398 mască de oxigen, 398 cort facial, 398
sondă endotraheală, 399-400 aspiraţie de secreţii, 400 fizioterapie pulmonară, 400 umidificare, 400 monitorizare, 400
ventilaţie cu balon-valvă-mască, 398
căi respiratorii endotraheale, 399, 399c
apnee, 399c
absenţa reflexelor de protecţie a căilor respiratorii (comă), 399c
Hipoxemie, 399c insuficienţă respiratorie acută, 399c necesitatea administrării PEEP, 399c necesitatea controlării căilor respiratorii: scăderea travaliului respirator, 399c
Obstrucţia căilor respiratorii superioare, 399c tipuri de, 392c
I, 392c
II, 392c
Interferon alfa şi beta, 14 gamma, 18
Intubaţie orotraheală, 399c, 400 Iritaţie faringiană, 11

J

Sindromul Job, 215

K.

Kala-azar, 388
Sindromul Kartagener, 75, 215 Boala Kawasaki, 246
Bacilul lui Koch, 333

L.

Sugar cu răceală comună, 13 Laringită, 3
Laringotraheită, 1, 96-100 focare epidemice, 98
parainfluenza tip 1, 98 virusul gripal, 98
tablou clinic, 97
disfonie şi stridor inspirator, 97 faringită, 97
mai gravă din cauza gripei de tip A, 97
virusului parainfluenza tip 3, 97
rinofaringitei, 97 rinoreei, 97
„câine" uscat, 97 diagnostic de laborator, 97, 416-417, 418c
microorganisme ale florei normale, 417
Bacillus spp., 417
Corynebacterium, 417
Escherichia coli şi alte coliforme, 417
Stafilococul epidermidis, 417
Streptococcus viridans, 417
microorganisme oportuniste, 417 bacterii, *Candida* spp, 417 enterobacterii, 417 *Haemophilus influenzae,* 417 *Pseudomonas* spp, 417 *Staphylococcus aureus,* 417 *Streptococcus pneumoniae,* 417 microorganisme patogene, 417 virusuri, adenovirus, 417 gripă şi parainfluenza, 417 virus sincitial respirator, 417 proces simplificat, 417 tip de probă, 416 diagnostic diferenţial, 98-99 epiglotită, 99 alte aspecte, 99 traheită bacteriană, 98 radiologic, 98
Gât anteroposterior, 97 epidemiologie, 96 laringotraheobronşită, 96
boli comune ale copilăriei, 96
fiziopatologie, 97 diagramă de flux a gradelor de laringotraheobronşită, 98f severitatea laringotraheobronşitei (crup), 97, 97c
insuficienţă respiratorie iminentă, 97, 97c severă, 97, 97c uşoară, 97, 97c moderată, 97, 97c
Indicaţii pentru spitalizare, 99 infecţie a laringelui şi traheei, 96 disfonie, 96 stridor inspirator, 96 tuse seacă (lătrătoare), 96
prevenţie, 99 tratament, 99 analgezice şi antipiretice, 99 antibiotice, 99 antitusive şi decongestionante, 99 corticosteroizi, 99 îngrijire generală, 99 epinefrină, 99 indicaţii pentru traheostomie sau intubaţie endotraheală, 99 evaluarea severităţii, 97 virusuri cauzatoare, adenovirus, 97 gripă A, 97 gripă B, 97 metapneumovirus, 97 *Mycoplasma pneumoniae,* 97 parainfluenza 1, 97 parainfluenza 3, 97 virus sincitial respirator, 97 laringotraheobronşită acută (crup), 97c, 98f, 98
Legionella pneumophila , 266 Leziune(i), pe suprafaţa interioară a obrazului, 30f extraorală de HSV-1, 29. *Vezi* faringoamigdalita cu herpes simplex
din cauza VZV, 29 veziculoulcerativă labială dureroasă recurentă, 30f
traumatic, 89 ulcerativ, 29, 30 în cavitatea bucală, 30
Leucemie, 175, 176
Limfadenită cervicală, 54 Limfadenopatie cervicală, 60c, 68 Limfocite killer naturale (NK), 6 Lipooligozaharide, 376
cu Listeria monocytogenes , 359-362
complicaţii, 361 definiţie, bronhopneumonie, 359 pneumonie neonatală cu debut precoce, 359
diagnostic, 360 clinic, 361 culturi de secreţii ale căilor respiratorii, 360
hemoculturi, 360 hemoleucogramă completă, 360 lichid amniotic, 360
patologic, 361 radiologic, 361 serologic, 360
diagnostic diferenţial, 361 epidemiologie, 359
Incidenţa listeriozei, 360 rezervor, 359
mod de transmitere, 360 perioadă de transmitere, 360 etiologie, 360
fiziopatologie, 360 patogeneză, 360
prognostic, 361 tratament, 361
Loffler, mijlocul anului, 39 de ani

M.

Macrofage alveolare, 18 Malformaţie adenomatoidă chistică, 214
Managementul antibioticelor la pacientul cu infecţii respiratorii, 478-490 Terapia antimicrobiană la pacientul pediatric, 478, 479c Antibiotice şi doze în infecţiile tractului respirator, 478, 484c Amoxicilină + acid clavulanic, 484c Azitromicină, 484c Cefalotin, 484c Ceftriaxonă, 484c Cefuroximă, 484c Claritromicină, 484c Cloramfenicol, 484c Eritromicină, 484c Eritromicină + sulfisoxazol, 484c Benzatin penicilină, 484c Ribavirină aerosol, 484c Trimetoprim-sulfametoxazol, 484c Terapie antivirală, 478, 485c Amantadină, 485 Oseltamivir, 485 Rimantadină, 485 zanamivir, 485
Tratamentul pneumonitei cu virusul varicelo-zosterian, 482, 486c
pneumonii fungice, 482 tratamentul tuberculozei, 480, 485c
streptomicină, 485c
etambutol, 485c izoniazidă, 485c pirazinamidă, 485c rifampicina, 485c
tratamentul pneumoniei la pacienţii imunocompromişi, 481, 496c
pneumonită interstiţială limfoidă, 481
prin citomegalovirus, 481 tratamentul pneumoniilor parazitare şi protozoare, 482, 489c tratamentul metapneumovirusului, 478 tratamentul nou-născutului, 478, 479c tratamentul antimicrobian al pneumoniei neonatale, 478, 479c, 480c ampicilină + aminoglicozidă, 480c cefotaximă + aminoglicozidă, 480c dicloxacilină + aminoglicozidă, 480c eritromicină sau claritromicină, 480c eritromicină sau claritromicină penicilină, 480c meropenem sau cefepimă + aminoglicozidă, 480c penicilină + aminoglicozidă, 480c vancomicină, 480c
Doze de antibiotice în pneumonia neonatală, 478, 481c amikacină, 481c ampicilină, 481c cefotaximă, 481c dicloxacilină, 481c eritromicină orală, 481c gentamicină, 481c meropenem, 481c vancomicină, 481c
Dozajul antibioticelor în otita medie neonatală, 479c
amikacină, 479c ampicilină, 479c cefotaximă, 479c ceftazidimă, 479c ceftriaxonă, 479c dicloxacilină, 479c netilmicină, 479c penicilină G sodică, 479c în otita medie în funcţie de agentul cauzal, 479c
Tratament SARS-CoV, 479 antibacteriene, 479 antivirale, 479
Reacţia Mantoux, 255
Mastoidectomie, 85 de ani

Mastoidita, 91-95
Semne şi simptome acute ale uneia, 92
bacterii, altele decât cele ale otitei medii, 92c, 92
Haemophilus influenzae, 92c
alte bacterii gram-negative, *Escherichia coli,* 92c
Pseudomonas aeruginosa, 92c
S. pneumoniae, 92c
Stafilococul auriu, 92c
Streptococcus pyogenes, 92c
caz clinic, 94
complicaţii, 93
abces, de la Bezold, 93
de Luc, 93 de ani
subperiost, 93
exteriorizare, retroauriculară, 93
temporozigomatică, 93
osteomielită acută a mastoidei, 93
diagnostic, 93
hemoleucogramă completă, 93
cultură de exudat otic folosind miringotomie, 93
radiografie toracică, 93
simplu, 93
Imagistica prin rezonanţă magnetică, 93
tomografie de înaltă rezoluţie, 93, 93f
diagnostic diferenţial, 94
limfadenopatie cervicală, 94
fractură a bazei craniului, 94
furunculoza canalului auditiv extern, 94
Parotită, 94
chist sebaceu retroauricular, 84
epidemiologie, 91 etiologie, 92 fiziopatologie, 92 istoric, 91
Alte complicaţii, ale urechii interne, petrozită în, 93
abces intracranian, cerebelos, 93 empiem subdural şi epidural, 93 meningită, 93
Tromboză sinusală laterală, 93
patogeneză, 92
teoria mediului, 92 hipopneumatizarea mastoidei, 92
teoria ereditară, 92
hipoaerare mastoidiană, 92 profilaxie, 94
prognostic, 94
diagnostic precoce, 94
sinonimie, 91
Mastoidita clasică, 91
mastoidită latentă sau colesteatom, 91 otită medie acută, 91
tratament, 94
amoxicilină cu acid clavulanic, 94
cefalosporine de a doua sau a treia generaţie, 94
Mastoidită, tratament *(continuare)* cure scurte de metilprednisolon, 94 mastoidectomie, 94
Utilizarea corticosteroizilor nu este răspândită, 94 Mediastinită, 54, 66
Măduvă osoasă, 6, 8
Sindromul Mendelson, 183
Meningită, 49, 84 otogenă, 84 prin contiguitate, 225
Tulburări metabolice cronice, 21
Metapneumovirus, 126
virusul MPV uman, 12c, 126. *Vezi* Pneumonie
Micobacterii atipice, pneumonie cauzată de, 253-257
caz clinic, 256
criterii clinice şi radiologice, 256 microbiologice, 256
definiţie, 253 colorarea coloniilor, 253
morfologia coloniilor, 253 rata de creştere, 253 diagnostic, 256 epidemiologie, 254
specii comune de, 254c etiologie, 254
infecţii diseminate la copiii cu HIV, 254
Limfadenită la copiii imunocompetenţi, 254 fiziopatologie, 255 patogeneză, 254
fibroză chistică, 255 microorganisme omniprezente în mediu, 254
copil imunocompetent fără patologie respiratorie cronică, 256
copil imunocompromis, 255 sinonimie, 254
micobacterii, atipice, 254 diferite de *complexul M. tuberculosis,* 254 non-tuberculoase, 254 tratament, 256
Micoze, oportuniste, 285 sistemice, 285
subcutanate, 285 superficiale, 285
Mielită transversă, 19
Miocardită, 49
fetal, 44
Miozită, 153
Miringită buloasă, 88
Monitorizarea neinvazivă a infecţiilor respiratorii inferioare, 405-411 aspecte clinico-fiziologice, 408 bazele fiziologice ale pulsoximetriei, 406
concluzie, 410
experienţă clinică, 407 metodologie, 408
istorie, 406
Capnografie, 406
dezvoltarea pulsoximetriei (PO) 1980, 406
monitorizarea transcutanată a gazelor, 406
pulsoximetrie, 406
Principiul capnografiei 1943, 406 indicaţii în problemele respiratorii, 406
Introducere, 405
pulsoximetre, 405
planuri de detectare şi acţiune, 405
Planul A fără pneumonie, 405
Pneumonie Plan B pentru tratament ambulatoriu, 405
Pneumonie Plan C care necesită spitalizare, 405 pulsoximetrie, 406
Aplicaţii clinice ale 407c la copiii cu infecţii respiratorii
bazele fiziologice ale, 406 clasificării valorilor, la copii, 408c
dezavantajele, 409
teoria funcţionării, 406
Riscuri legate de utilizarea OP?, 410
Mononucleoza infecţioasă, 41 Mortalitate prin pneumonie, 2 Membrane mucoase, distribuţia şi activarea imunităţii, 9
inducerea toleranţei în, 9 Mucoviscidoză, 337
Mycoplasma pneumoniae, 12c, 235
faringoamigdalită, 57-62
Aderenţa micoplasmei la epiteliul respirator, 58
Interacţiunea dintre adezina P1 şi celula gazdă şi 58-59
acută non-streptococică asociată cu, 58
asociate cu celulele gazdă, 58 caracteristici epidemiologice şi clinice, 60c
antecedente de respiraţie şuierătoare, 60c
disfagie, 60c durere faringiană, 60c
episoade recurente de faringită, 60c
exudat faringian, 60c hiperemie faringiană, 60c hipertrofie amigdaliană, 60c limfadenopatie cervicală, 60c rinită, 60c
tuse, 60c
caz clinic, 61
colonii sferice care cresc pe agar, 58f, 58
Complicaţii, 59 bronhopneumonie, 59
dispnee, 59 encefalită, 59 SNC extrapulmonar, 59 pneumonie, 59
paralizie de nervi cranieni, 59
poliradiculită, 59 sindrom cerebelos, 59
sindrom Guillain-Barré, 59
concluzii, 61
tablou clinic, 59
Faringită recurentă, 59 faringoamigdalită secundară *infecţiei cu S. pyogenes,* 59
diagnostic de laborator, 59-61 determinarea cantitativă a IgM şi IgG, 61
Testul PCR, 60
Test ELISA, colorare 60 Gram, 59
diagnostic diferenţial, 61 adenovirus, 61
herpes simplex, 61 virus Coxsackie, 61
virus Epstein-Barr, 61 virus gripal ECHO, 61
etiologie, 58
membrana celulară şi citoplasmă, 58
morfologie pleomorfă, 58 multiplicare prin fisiune binară, 58 manifestări clinice, 59
durere de cap, 59
coriză, 59
durere faringiană, 59
febră, 59 durere de urechi, 59
frecvenţă mai mare la vârsta pediatrică, 57
patogeneză, 58
prevenire, 61 transmitere, atunci când vorbim, 58
contact direct, 58 expunere la secreţii nazofaringiene contaminate, 58 tuse sau strănut, 58
tratament, 61

N

Înotători, probleme în, 75
Nefrită interstiţială acută, 49 Pneumonie(i), 54, 59, 66
atipic, 265-268

tablou clinic, 266
Chlamydia pneumoniae, 266 diferenţe între pneumonia tipică şi atipică, 266, 267c metapneumovirus uman, 266 *Mycoplasma pneumoniae,* 266 SARS, 266
definiţie, 165
diagnostic, 267
Medicamente pentru tratamentul, 268c azitromicinei, 268c ciprofloxacinei, 268c cloritromicinei, 268c doxiciclinei, 268c eritromicină, 268c ofloxacină, 268c tetraciclină, 268c
epidemiologie, 265
Chlamydia pneumoniae, 266
Chlamydia trachomatis, 265
Legionella pneumophila, 266
metapneumovirus uman, 266 *Mycoplasma pneumoniae,* 266 ruptură prelungită a membranelor, 2 65
SARS (coronavirus), 266 etiologie, 266
participarea diverşilor germeni, 2 66
Chlamydia pneumoniae, 266 *Chlamydia psittaci,* 266 *Chlamydia trachomatis,* 266 *Legionella pneumophila,* 266 *Mycoplasma pneumoniae,* 266 *Pneumocystis jiroveci,* 266 *Rickettsii* (o specie), 266 tipuri de virusuri, metapneumovirus uman, 266
SARS (coronavirus), 266 istoric, 265
Bacteriene secundare infecţiei virale, 19
la pacienţii cu boli de inimă, 332-335
diagnostic, 334
indicaţii pentru spitalizare, 334
apnee, 334
cianoză, 334
revărsat pleural, 334
detresă respiratorie semnificativă, stare toxică, 334
eşecul tratamentului ambulatoriu, 334
pacient sub trei luni, 334 probleme pentru îngrijire la domiciliu, 334
suspiciunea de compromitere hemodinamică, 334
etiologie stafilococică suspectată sau *H. influenzae,* 334
etiologie, 332-333
Cea mai frecventă infecţie bacteriană în funcţie de vârsta pacientului, 333c
Haemophilus influenzae, 333c *Mycoplasma pneumoniae,* 333c pneumococ, 333c
nosocomială *(Pseudomonas, Staphylococcus aureus*), 333c nou-născuţi, 332
imunocompromişi, 333 pneumonie nosocomială, 333 pneumonie cauzată de agenţi anaerobi, 333
Sugari de la o lună la copii sub cinci ani, 332 copii peste cinci ani, 333 cea mai frecventă virală în funcţie de vârsta pacientului, 333c
adenovirus, 333c gripă, 333c
parainfluenţă, 333c VSR, 333c
fiziopatogeneză, 333 hiperflux pulmonar, 333 hipoxemie, 334
Introducere, 332
Tablou clinic, 334 Istoric de fibroză chistică, 334 Conjunctivită, 334
leziuni purpurice perianale, 334 otită medie, 334
peteşii pe palat, 334 respiraţie şuierătoare, 334
la pacienţii cu SIDA, 269-278 boala pulmonară Aspergillus , 273 categorii de transmitere în Mexic, noiembrie 2006, 270c alte/homodroguri, 270c perinatale, 270c transmise prin sânge, 270c donator, 270c expunere ocupaţională, 270c hemofilic, 270c transfuzional, 270c
sexual, 270c
heterosexual, 270c
homosexual, 270c
complicaţii, 275 revărsat pleural, 275 virus herpes uman tip 8, 270 infecţii ale tractului respirator, 270, 277
Infecţii pulmonare, 270 cauză de morbiditate şi mortalitate, 270 limfoid interstiţial, 270 pneumonie, cauzată de *P. jiroveci* , 270
osteomielită costală, 275 otită medie supurativă, 270 sinuzită şi pneumonie, 270
concluzii, 277 tablou clinic, 271 definiţie, 269
diagnostic, 273
histopatologic, 275 infecţie cu HIV, 273
laborator, 273 microbiologic, 273
anticorpi fluorescenţi preparaţi împotriva *Candida* sp, 273 frotiuri proaspete, 273 colorare cu alb de calcofluor, 274
pete fluorescente, 273 pneumonie la copilul cu HIV, 273 prin metode invazive, 274 radiologic, 274
Opacificări complete, 274, 274f model interstiţial şi alveolar, 274 model reticulonodular cu uşoară creştere a intensităţii ţesutului peribronşic, 274, 274f, 275f
diagnostic diferenţial, 275 edem pulmonar acut, 275 hemoragie pulmonară, 275 neoplasme primare şi metastatice în plămân, 275
epidemiologie, 270 etiologie, 270
fiziopatologie, 271 istoric, 169 microorganisme care cauzează boli respiratorii, 271, 271c
comune, 271c
H. influenzae, 271c
P. jiroveci, 271c
S. pneumoniae, 271c tuberculoză, 271c
cu frecvenţă moderată, 271c *Aspergillus* sp, 271c bacili gram-negativi, 271c citomegalovirus, 271c
H. capsulatum, 271c
P. aeruginosa, 271c
S. aureus, 271c
rar, 271c
Criptosporidiu, 271c
Legionella sp, 271c *Mycobacterium avium,* 271c pneumonie interstiţială limfoidă, 271c *Toxoplasma gondii,* 271c patogeneză, 271
prevenţie şi vaccinuri, 276 imunizări la copiii cu infecţie cu HIV/SIDA, 276 profilaxie împotriva *P. jiroveci,* 277 profilaxie recomandată la pacienţii pediatrici, 277c
TMP-SMX, 277c
HAIN, 277c
utilizarea profilaxiei pentru infecţiile oportuniste, 277
prognoză, 275
sinonimie, 269
Sindromul imunodeficienţei dobândite (SIDA), 269
Virusul imunodeficienţei umane (HIV), 269
virusul imunodeficienţei umane (HIV), 269
tratament, 276 de antiretrovirale eficiente, 270
de combinaţii recomandate de ITRAN, 276
stavudină (d4T) + ddI, 276 zidovudină (ZDV) + didanozină (ddI), 276
ZDV + lamivudină (3TC), 276
multidisciplinar, 276
Pneumonie(i), tratament *(continuare)*
pentru diferite etiologii ale pneumoniei la pacienţii pediatrici, 277c stafilococ, 277c
P. jiroveci, 277c
S. pneumoniae, 277c
tuberculoză, 277c
Recomandări pentru iniţierea HAART (CENSIDA, 2007), 276c terapie antiretrovirală extrem de activă (HAART), 276 la pacienţii cu cancer, 325-331
complicaţii, 330
revărsat pleural, 330
sângerare, 330
cu leucemie limfoblastică acută, 330f
concluzii, 331
definiţie, 326
diagnostic diferenţial, 330
atelectazie, 330 bronhoaspiraţie, 330
edem pulmonar, 330 embolie pulmonară, 330 hemoragie pulmonară, 330 diagnostic de laborator, 330 diagnostic radiologic, 327
bronhoscop flexibil cu fibră optică, 327
infiltrate difuze la copiii cu cancer, 329
localizat la pacienţii neutropenici, 328
lavaj bronşic (LB), 327
copil cu cancer cu infiltrate localizate fără neutropenie, 328 tomografie axială computerizată, 327 epidemiologie, 326
etiologie, 326
ciuperci, 326
microorganisme, gram-negative, 326
gram-pozitive, 326
virus, 327
fiziopatologie, 327
Introducere, 325
patogeneză, 327 prevenţie, 330 prognostic, 330
rezervat evoluţiei sale, 330
sinonimie, 326

tratament, 330 vaccinare împotriva microorganismelor, 330
Haemophilus influenzae, 330 *Influenzae,* 331 *Pneumococcus pneumoniae,* 330 varicelă, 331
În spital, 200-209 asociat cu ventilatorul, 200, 207 aspirație, de aerosoli contaminați, 202 masiv, 202
Bacteriemie nosocomială, 201
bazală dreaptă, 204f
bilateral, 206f caz clinic, 208 Centrele pentru Controlul și Prevenirea Bolilor, 203, 204c
colonizare gram-negativă, 202 diagnostic, 203-204
hemoleucogramă completă, 204
biopsie pulmonară deschisă, 204 criterii pentru diagnosticul pneumoniei nosocomiale, 204c
infiltrate interstițiale și alveolare, 205
puncție pulmonară cu ac ultrafin, 204
radiografie toracică, 203 toracocenteză, 204
la un pacient cu sindrom de detresă respiratorie acută, 205f etiologie, 201-202, 202c
Pneumonie polimicrobiană: 13 până la 54%, 202c
fără agent: 0 până la 50%, 202c tardiv: >5 zile, 202c precoce: <5 zile, 202c precoce și tardiv, 202c factori de risc, 201
spitalizare pentru mai mult de 14 zile, 201
infiltrate pulmonare bilaterale, 201
intubație orotraheală, 201 sex feminin, 201
catetere vezicale, 202
utilizarea cateterelor intravenoase, 201
Ventilație mecanică, 201 fiziopatologie, 202
frecvența, la Institutul Național de Nutriție 1999-2007, 201, 201f stânga la un pacient ventilat mecanic, 204f
mortalitate din cauza, în Mexic, 201
cauzată de *S. aureus* rezistent la meticilină , 202
tratament, 205
controale în timpul, 207
agenți patogeni rezistenți la mai multe medicamente, 208
evaluarea evoluției clinice, 207
Supraveghere microbiologică, 208; durata tratamentului cu antibiotice, 207
severă asociată cu ventilația mecanică, 206
Precoce fără factori de risc, 206 și cu factori de risc sau tardiv, 206 multilobar, 403
necrozant sever, 238 prin aspirație, 182-188
acid clorhidric, 182
Anaerobe implicate în, 184 Bacterii aerobe Gram-pozitive, 184
Bacteroides fragilis, 184
Bacteroides melaninogenicus, 184 streptococi microaerofili, 184 *Fusobacterium nucleatum,* 184 *Peptostreptococcus,* 184 caz clinic, 188
Complicații, 185-187 Concluzii, 188 Definiție, 182 Diagnostic, 184-185 Clinic, 185 Laborator, 184 Reflux gastroesofagian, 186f Radiologic, 185
diagnostic diferențial, 185 epidemiologie, 183
aspirație neonatală, 183 bronhoaspirație, 183
etiologie, 183
Accidentală sau provocată, 183 creșterea volumului gastric, 183 cauze mecanice de aspirație, 183 scăderea presiunii sfincterului esofagian inferior, 183 scăderea propulsiei esofagiene anterograde, 183 boli gastrointestinale, 183 boli neurologice și neuromusculare, 183
factori care modifică flora anaerobă orală, 183
creșterea presiunii intragastrice, 183
nivel redus de conștiență, 183
fiziopatologie, 184
aspirația de material gastric, 184 factori predispozanți la adulți, 184
alcoolism, 184 pierderea conștienței, 184
tulburări neuromusculare, 184 istoric, 182
patogeneză, 184 prevenție, 187 prognostic, 187 sinonimie, 183
Inhalarea secrețiilor orofaringiene, 183
Sindromul Mendelson, 183 tratament, 187
de bocavirus, 139-144
Coinfecția cu un alt virus respirator, adenovirus, 141
enterovirus, 141 parainfluență, 141
rinovirus, 141
complicații, 141 revărsate pleurale bilaterale severe, 141
spitalizarea sugarilor cu astm sever, 141
preșcolari cu celulită facială, 141
definiție, 139
diagnostic, 141
laborator, 141
radiologic, 142
diagnostic diferențial, 142 epidemiologie, 139-140
coinfecții cu alte virusuri respirator, 140
infecții ale tractului respirator superior sau inferior, 139-140 etiologie, 140
Bocavirus uman, 140
Parvoviridae, 140
fiziopatologie, 140 bronhoconstricție puternică, 140 dezechilibru al sistemului imunitar, dobândit, 140
înnăscut, 140
factorul de necroză tumorală alfa, 140
recrutarea eozinofilelor, 140 manifestări clinice, 140
bronșiolită, 140
coriză, 140
atac de astm, 140
injecție conjunctivală ușoară, 140 respirație șuierătoare recurentă, 140
tuse seacă la debut, 140 patogeneză, 140
prevenție și vaccinare, 143 prognostic, 143
sinonimie, 139
Bocavirus uman (HBoV), 139
Parvoviride umane , 139 tratament, 142
antagoniști ai leucotrienelor, 142 bazici, bronhodilatatoare, 142 hidratare, 142
Utilizarea antimicrobienelor în afecțiuni asociate sepsisului, 142 cauzate de *Brucella,* 313-319 caz clinic, 318 catalază pozitivă, 314 complicații, 316 tablou clinic, 315
bruceloză, acută, 315 cronică, 315 subacută, 316
sistemul respirator, 315 definiție, 313
Antropozoonoză de distribuție universală, 313
Bruceloză pulmonară, 313
problemă de sănătate publică în Mexic, 313
diagnostic, 316
laborator, 316 aglutinare în tub, 316 test cu roz bengal, 316 reacție în lanț a polimerazei, 317
variantă a aglutinării lui Wright, 316
radiologic, 317
limfadenopatie hilară unilaterală, 317
granuloame solitare, 317 infiltrat perihilar și peribronșic bilateral, 317, 319f
infiltrate nodulare bazale, 317 diagnostic diferențial, 317 endocardită, 317
boli limfoproliferative, 317 histoplasmoză diseminată, 317 tuberculoză miliară, 317
Tularemie, 317
epidemiologie, 314
distribuție universală, 314
la capre, 314
consumul de produse lactate nepasteurizate, 314
etiologie, 314
istorie, 313
patogeneză, 314
bacil intracelular facultativ, 314 dezvoltarea imunității gazdei, 314
ingerarea de lapte contaminat, 314
fagocitozat de leucocite polimorfonucleare, 315 prevenire, 318
detectarea și eliminarea animalelor infectate, 318
Eliminarea bolii la animale, 318
Utilizarea mănușilor, măștilor și halatelor, 318
vaccinare sistematică, 318 prognostic, 318
sinonimie, 314
Febră de Malta, 314
febră ondulantă sau boală a laptelui, 314
transmisie, 314
conjunctive, 314
contactul cu animale bolnave, 314
la medicii veterinari, 314
Consumul de produse lactate nepasteurizate, 314
prin inhalare, 314
lucrători la abatoare, 314 transfuzii de sânge, 314 transplanturi de organe, 314
tratament, 317

combinaţie rifampicină-doxiciclină, 317
combinaţii de gentamicină sau netilmicină, 317
doxiciclină, 317
gentamicină lipozomală, 317 tetracicline, 317
cale de intrare, sistem digestiv, 314 excoriaţii cutanate, 314 mucoase conjunctive şi vaginale, 314 tract respirator, 314
de *Chlamydia pneumoniae,* 245-252 caz clinic, 251
complicaţii, 250
endocardită, 250
eritem nodos, 250
Meningoradiculită, 250
miocardită, 250
Sindromul Guillain-Barré, 250 sinuzită
precoce sau tardivă, 250 definiţie, 246
astm bronşic, 246
boală cardiovasculară aterosclerotică, 246
Boala Alzheimer, 246
Boala Kawasaki, 246 scleroză multiplă, 246
dezvoltarea unui vaccin, 251 diagnostic, 247
clinic, 247
laborator, 248
anticorpi fluorescenţi direcţi, 248
fixarea complementului, 248 imunotest enzimatic, 248 microimunofluorescenţă, 248 serologie, 248
Radiografie toracică PA cu *infecţie cu Chlamydia,* 248, 248f
tomografie axială computerizată, 248f
diagnostic diferenţial, 249
Chlamydia trachomatis (pneumonită chlamidială), 249
Chlamydia psittaci (psitacoză, ornitoză), 249
Coxiella burnetii, 249
Pneumocystis carinii, 250
Pneumonită filarială (eozinofilie tropicală), 250
Legionella pneumoniae (boala legionară), 250
epidemiologie, 246 etiologie, 246 fiziopatologie, 247
Ciclul de dezvoltare al Chlamydia , 247, 247f
formarea corpurilor reticulate (RB), 247
istorie, 245
spitalizare, 250
coinfecţie cu bacterii, 250 boală cronică
exacerbată preexistentă, 250
Leziuni pulmonare şi afectare bilaterală, 250
pleurită şi revărsat pleural, 250 patogeneză, 246
diseminare sistemică, 247
mucoasă nazală, 247
orofaringe, 247
parazit oportunist asimptomatic, 247
replicare în artere, 247 splină, 247
Pneumonie(i) cauzată(e) de *Chlamydia pneumoniae (continuare)*
membrană sinovială articulară, 247
peritoneu, 247 plămân, 247
sinusuri paranazale, 247
tract respirator superior, 246 patologie, 249
morfologia corpurilor elementare, 249f
sinonimie, 246
Tulpina TWAR, 246
Chlamydophilia pneumoniae, 246 tratament, 250
de *Chlamydia psittaci,* 241-244 frecventă la
păsările domestice, 241 concluzii, 243
diagnostic, 242
confirmare, 243
embolie pulmonară, 243 endocardită, 242
gastroenterită, 242
infarct miocardic, 242
infecţie a tractului urinar, 242 analize de laborator şi imagistică, 242-243 teste funcţionale hepatice, 243 radiografii toracice, 243
meningită, 242
pneumonie, 242
malarie, 242
etiologie, 241
infecţia la oameni în legătură cu păsările, 242
Animale de companie şi muncitori agricoli, 242 centre veterinare, 242
Vizită la parcuri publice de păsări, 242
patogeneză, 242
tulpini de curcani şi păsări infectate, 242
secreţii de păsări infectate, 242 patologie, 243 prevenţie, 243
sinonimie, 241
boala papagalilor, 241
ornitoză, 241
psitacoză, 241
tratament, 243
de *Chlamydia trachomatis,* 362-365 cazuri
clinice, 364
Cazul A, 364
Cazul B, 364
concluzii, 364
tablou clinic, 363
Nou-născuţii şi sugarii mici prezintă congestie, 363 dificultăţi de respiraţie, 363
rinoree, 363
tahipnee, 363
tuse, 363
diagnostic, 364 istoric, 363
izolat de tulpină originală (TW-183), 363
patogeneză, 363
tratament, 364
sugari şi copii sub opt ani, 364
claritromicină, 364
eritromicină, 364
roxitromicină şi azitromicină (nu este foarte recomandată), 364 după streptococul de grup B, 352-358 clasificare serologică (serotipuri) a, 353f
complicaţii, 356
concluzii, 357
tablou clinic, 354
boală cu debut precoce, 354 boală cu debut tardiv, 355 definiţie, 352
Streptococcus agalactiae, 352 diagnostic, 355
clinic, 356
laborator, 355
creştere în clorură de sodiu, 356 cultură în bulion Todd-Hewitt, 356 hidroliza hipuratului, 356
testul de aglutinare a latexului, 356 testul CAMP, 356
rezistenţă la bacitracină, 356
histopatologic, 356 radiologic, 356
diagnostic diferenţial, 356
cu RDS secundar bolii membranei hialine, 356
sindromul de aspiraţie de meconiu, 356
tahipnee tranzitorie a nou-născutului, 356
boală cauzată timpuriu şi tardiv, 355c
în Mexic de Solórzano şi colab., studii asupra, 353
frecvenţă scăzută a izolatelor de serotip III, 353
colonizare cervicovaginală, 353
endometrită postcezariană, 353 frecvenţa
tulpinilor netipabile, 353 epidemiologie, 352
izolarea tractului genital şi intestinal, 352
colonizare genitală la femeile însărcinate, 353
etiologie, 353
Streptococcus agalactiae, 353 istoric, 352
Palacios şi colab., studii despre, 353
patogeneză, 353
C5a-peptidază, 354
hialuronidază, 354 polizaharidă capsulară, 354 protează, 354 tip clonal RDP III-3, 354
prevenţie şi vaccinare, 357 chimioprofilaxie intrapartum, 357 vaccin în curs de dezvoltare, 357 prognostic, 357 serotipuri I, II şi III în infecţia perinatală, 353
sinonimie, 352
streptococ de grup B, 352
Streptococcus agalactiae, 352 tratament, 357
căi de infecţie prin, achiziţie nosocomială, 354
ascendent, 354
în timpul naşterii, 354 hematogen-transplacentar, 354 prin contiguitate, 354
prin herpes simplex, 27, 61, 366-372 diagnostic, 368
clinic, 368
laborator, 368
radiologic, 369
diagnostic diferenţial, 369 epidemiologie, 366
factori asociaţi cu sechele neurologice, 369
convulsii, 369
boală a sistemului nervos central, 369
Virusul herpes simplex mucocutanat tip 2, 369 fiziopatologie, 368 istoric, 366
Manifestări clinice ale infecţiei prin, 368
encefalită, 368 gingivostomatită (infecţie primară), 368
herpes labial, 368 keratoconjunctivită, 368
patogeneză, 367 prevenire, 370
Îngrijirea copiilor cu infecţie mucocutanată, 370

personalul spitalicesc infectat, 370
prognostic, 369 tratament, 369
de ciuperci, 284-295. *Vezi şi* Ciupercă
aspergiloză, 291
tablou clinic, 292
diagnostic de laborator, 292 epidemiologie, 291 etiologie, 292 fiziopatologie, 292 histopatologie, 292 tratament, 292
candidoză, 289
tablou clinic, 289
diagnostic de laborator, 290 cultură, 290 frotiu, 290
epidemiologie, 289
etiologie, 289
fiziopatologie, 289
histopatologie, 290
radiologie, 290 tratament, 290 clasificare
clinică propusă de OMS, 285
micoze, oportuniste, 285 sistemice, 285
subcutanate, 285 superficiale, 285
coccidioidomicoză, 287-288 prezentare
clinică, 288 diagnostic de laborator, 288
epidemiologie, 287 etiologie, 288
fiziopatologie, 288 histopatologie, 288
tratament, 288
Criptococoză, 290-291 Tablou clinic, 291
Diagnostic de laborator, 291
Epidemiologie, 290 Etiologie, 291
Fiziopatologie, 291 Histopatologie, 291
Radiologie, 291 Tratament, 291
Histoplasmoză, 285 Tablou clinic, 286
Diagnostic de laborator, 286
Epidemiologie, 285 Etiologie, 286
Fiziopatologie, 286 Histopatologie, 287
Teste imunologice, 287 Tratament, 287
Introducere, 285
Mucormicoză, 293-294 Tablou clinic, 293
Diagnostic de laborator, 294
Epidemiologie, 293 Etiologie, 293
Histopatologie, 294 Radiologie, 294
Tratament, 294
pneumocistoză, 292 prezentare clinică, 293
diagnostic de laborator, 293 serologie, 293 tehnici moleculare, 293 epidemiologie, 292 etiologie, 292 fiziopatologie, 292 histopatologie, 292 radiologie, 292 tratament, 292 cauzată de gripă, 130-134
Schema recomandată pentru vaccinare, 133c
imunitate sezonieră sau interpandemică, 132, 131-132
reactiv încrucişat specific, 132 subtip specific, 132
manifestări clinice, 132
crize febrile, 132
encefalită, 133
hipertermie, 132 laringotraheobronşită, 133
otită medie, 133
rinoree, 132 microbiologie, 130 patogeneză, 131 prevenţie, 133
eficacitate clinică, 133 imunogenitate la copii, 133 vaccin antigripal, 133 tratament, 133
inhibitori de neuraminidază, 133 oseltamivir, 133
zanamivir, 133
vaccin viu atenuat, 133 prin *Listeria monocytogenes,* 359-362 complicaţii, 361
concluzii, 361
definiţie, bronhopneumonie, 359 pneumonie neonatală cu debut precoce, 359
diagnostic, 360
clinic, 361
culturi de secreţii ale căilor respiratorii, 360
hemoculturi, 360
Hemoleucogramă completă, 360
lichid amniotic, 360 patologic, 361
radiologic, 361 serologic, 360
diagnostic diferenţial, 361 epidemiologie, 359
la pacienţii diabetici, 359
imunosupresat, 359
SIDA, 359
transplant, 359
mod de transmisie, 360
de la mamă la făt în uter, 360 perioadă de transmitere, 360
trei până la 70 de zile şi o medie de trei săptămâni, 360
rezervor, 359
animale domestice sau sălbatice contaminate, 359
Păsări de curte şi oameni, 359 Sol, apă, noroi şi cereale contaminate, 359 Etiologie, 360 Fiziopatologie, 360 Istoric, 359
Listeria monocytogenes (LM) izolată în 1926, 359
patogeneză, 360 prognostic, 361 sinonimie, 359
granulomatoză septică a sugarului, 359
tratament, 361
prin metapneumovirus uman, 405-413
coinfecţie cu, 136
adenovirus, 136 rujeolă, 136 virusuri gripale A şi B, 136 tabloul clinic al infecţiei cu hMPV la adulţi, 137c diagnostic, 136-137
IgG specific, 136 imunofluorescenţă indirectă (IFA), 137
reacţia în lanţ a polimerazei în timp real, 137
Epidemiologie, 136
Astmul bronşic în, 136 variaţii anuale ale prevalenţei, 136
generalităţi, 135
severă la pacienţi, vârstnici, 136
imunocompromişi, 136
manifestări clinice, 136 prevenire şi tratament, 137
hidratare intravenoasă, 137 întreţinerea căilor respiratorii permeabil, 137
oxigenoterapie, 137
utilizarea bronhodilatatoarelor, 137
ventilaţie mecanică, 137
proteine de suprafaţă transmembranare, 135 fosfoproteine, 135
fuziune, 135 polimerază, 135 proteină mică hidrofilă neglicozilată, 135
proteine asociate nucleocapsidelor, 135
proteine matriceale, 135
Uniune, 135
simptome şi semne de infecţie, 137c
taxonomie şi structură genomică, 135
Virus ARN (negativ), 135
de *Mycoplasma pneumoniae,* 235-240 complicaţii, 238
bronşiolită obliterantă, 238 obliterantă post-infecţioasă, 238
coagulopatie, 238
fibroză interstiţială cronică, 238 pneumonie necrozantă severă, 238 pneumonită interstiţială, 238 obstrucţie a căilor respiratorii mic, 238 sindrom de detresă respiratorie la adulţi, 238
Sindromul Swyer-James, 238 concluzii, 239
diagnostic, 237
microbiologic, 237
ADN specific, 237
„Aglutinine reci de la tăblia patului", 237
aglutinine reci, 237
Pneumonie(i) cauzată(e) de *Mycoplasma pneumoniae (continuare)*
Cultură de *M.* pneumoniae , 237
detectarea directă a antigenului, 237
test imunoenzimatic (EIA) pentru anticorpi, 237
reacţia în lanţ a polimerazei, 237
Secvenţa nucleotidelor ARN prin test de hibridizare, 237 Serologie IgM, 237 test de hemadsorbţie, 237 test de reducere a tetrazoliului, 237 tehnici de detectare a ADN-ului, 237 tipuri de teste de imunofluorescenţă, 237
indirect, 237 imunotest enzimatic, 237
particule de aglutinare, 237 diagnostic diferenţial, 238 hemoragie pulmonară, 238 pneumonie indusă de medicamente, 238 pneumonie interstiţială acută, 238 cauzată de *C. pneumoniae,* 238 cauzată de *P. jiroveci,* 238 proteinoză alveolară, 238
epidemiologie, 236
Chlamydia pneumoniae, 236 Infecţie cu M. pneumoniae , 236 *Streptococcus pneumoniae,* 236 Subtipuri de adezină P1, 236 etiologie, 236 Examinare Western Blot pentru detectarea IgG şi IgA, 237
fiziopatologie, 236 diagnostic microbiologic, 236 proteină structurală de 169 kDa, 236 patogeneză, 236
anomalii ale parenchimului pulmonar, 236
prevenţie şi vaccinuri, 239 prognostic, 238
sinonimie, 235
M. hominis, 235
M. pneumoniae, 235 *Mycoplasma genitalium,* 235 tratament, 238
claritromicină, 239 comparaţie între

telitromicină şi fluorochinolonă la adulţi, 239
primă alegere, macrolidă, 239 pentru
parvovirusul uman, 347-351 complicaţii, 350
anemie cronică, 350 criză aplastică, 350
hidrops fetal neimun sau pierdere fetală, 350 concluzii, 350 diagnostic, 349
antigene recombinante, 349 detectarea anticorpilor B19, 349 metodă de imunoanaliză a sângelui fetal, 350
peptide sintetice, 349
proteine virale sau ADN, 349 tehnică de imunofluorescenţă indirectă, 349
Virus nativ recombinat cu ser sau ţesuturi, 349
diagnostic diferenţial, 350
Infecţie cu enterovirus, 350 Mononucleoză infecţioasă, 350 Epidemiologie, 347-348
asociat cu eritem infecţios, 348 crize aplastice tranzitorii, 348 la pacienţi cu anemii hemolitice, 348
hidrops fetal, 348
moartea fetală cauzată de infecţie intrauterină, 348
etiologie, 348
fiziopatologie, 348-349
anemie fetală sau congenitală, 348 istoric, 351 imunizare, 350
activ, 350
pasiv, 350
neutropenie cronică, 348
patogeneză, 348
aplazie eritrocitară, 348 pacienţi cu criză aplastică, 348 patogeneza afectării fetale, 348
prevenţie şi vaccinare, 350 prognostic, 350
risc de deces fetal atribuibil, 349 sinonimie, 347
a cincea boală sau eritem infecţios, 347
Transmitere prin contact direct de la persoană la persoană, 348
fomite, 348
formă verticală de la mamă la produs, 348
tatuaje, 348
cale parenterală prin transfuzie de sânge, 348
tratament, 350
de *Ureaplasma urealyticum,* 384-386 asociat cu
Candida albicans, 384
Gardnerella vaginalis, 384
Streptococcus agalactiae, 384
Trichomonas vaginalis, 384
tablou clinic, 385
diagnostic, 385
hemoleucogramă completă, 385
Radiografie toracică cu infiltrat difuz, 385
Suspiciune clinică, leucoree, 385 naştere prematură, 385 ruptură de membrane, 385
diagnostic microbiologic, 385 test de detectare genomică, 385 test ELISA pentru detectarea anticorpilor, IgM sau IgG, 385
factori de colonizare la mamele primipare, 384
adolescenţi, 384
cu boli cu transmitere sexuală, 384
de nivel social scăzut, 384 promiscuitate sexuală, 384 utilizarea contraceptivelor orale, 384 vaginoză bacteriană, 384 *familia Mycoplasmataceae,* 384 constatări histopatologice, 385
Fibroză pulmonară la nou-născuţii prematuri, 385
infecţie persistentă, 385 istoric, 384
prematuritate ca şi cauză de mortalitate, 384
corioamnionită, 384
ruptura prematură a membranelor, 384
rezervor în tractul genital feminin, 384
tratament, 385
ciprofloxacină, 385
claritromicină, 385
eritromicină, 385
recurent, 210-220
afectarea aceluiaşi segment sau lob, 211, 211c
algoritm de evaluare, 217c caz clinic, 220
complicaţii, 219
bronşiectazie, 219
bronşiolită obliterantă, 219 concluzie, 220
definiţie, 210 diagnostic, astmului şi sindromului lobului mijlociu, 214f
diferenţial, 219
atelectazie, 219 malformaţii congenitale, 219 timus proeminent, 219 la copii şi evaluare prin electroliţi din sudoare, 217c, 218 evaluare clinică, 216
examen fizic, 217
istoric medical, 216
examinări de laborator şi în cabinet, 217-218
hemoleucogramă completă, 218
Radiografii toracice posteroanterioare şi laterale, 218f
Rezonanţă magnetică nucleară sau angiografie, 218
tomografie toracică, 218f, 218
fiziopatologie, 211
malformaţii congenitale, 211 pneumonii unilobare, 211 modificări anatomice şi structurale, 213 bronhomalacie şi bronşiectazie, 213
bronhie traheală, 213 stenoză bronşică, 213 leziuni parenchimatoase, 214
malformaţie adenomatoidă chistică, 214
chist bronhogen, 214 sechestrare pulmonară, 214 obstrucţie a căilor respiratorii, 211 extraluminal, 213 intraluminal, 211
sindromul lobului mijlociu, 214
obstrucţia căilor respiratorii, 211
sindroame de aspiraţie, 211 tulburări de eliminare a secreţiilor, 211
Incidenţa [în Mexic] este necunoscută, 210
multilobare sau difuze, 214 pneumonii multilobare, 214-216 astm, 214
aspiraţie, 215
diskinezie ciliară, 215
boli neuromusculare, 216
imunodeficienţe, 215
tulburări cardiocirculatorii, 216 obstrucţie cauzată de limfadenopatie, 213 cauze principale ale, 211
astm, 211
aspiraţie, 211
bronşiectazie, 211 boli neuromusculare, 211 infecţii, 211 imunodeficienţe, 211
probleme de imunitate, 211 simptome asociate, dispnee, 213 hemoptizie, 213
respiraţie şuierătoare, 213
tulburări ale sistemului imunitar, 213c
malnutriţie specifică, dobândită, 213c
neoplasme, 213c
tratamente imunosupresoare, 213c
HIV, 213c
congenital, celular, 213c combinat, 213c umoral, 213c
nespecifice, modificări ale complementului, 213c
anemie falciformă, 213c defecte fagocitare, 213c post-splenectomie, 213c
tratament, 219 unilobar sau multilobar, 211
virală acută, 1
Boli pulmonare cronice, 19, 19f Pneumotorax, 177, 343
Copil(i) cu infecţii respiratorii recurente , 221-228
caz clinic, 226
complicaţii, 224
atelectazie recurentă, 225 bronşiectazie, 225
bronşită cronică, 225
Faringită bacteriană, 225
otită, 224
sinuzită, 224
celulită periorbitală, 225 meningită contiguă, 225 concluzii, 226 leziuni epiteliale respiratorii, 223 definiţie, 221 diagnostic de laborator, 224 hemoleucogramă completă, 224 complement hemolitic total, 224 determinarea imunoglobulinelor (IgM, IgG, IgA, IgE), 224 evaluarea infecţiei, 224 izoaglutinine (anti-A şi anti-B) pentru evaluarea funcţiei IgM, 224 răspuns specific anticorpilor la vaccinurile anterioare, 224 diagnostic diferenţial, 224 epidemiologie, 222
etiologie, 222
adenovirus, 222
enterovirus, 222 gripă A, 222 parainfluenţă, 222 rinovirus, 222 virusul Epstein-Barr, 222 virusul sinciţial respirator, 222 factori predispozanţi, 223 poluarea aerului, 223 malnutriţie, 223 boli parazitare, 223 expunerea la fumul de tutun, 223 expunerea la ozon şi dioxid de azot, 224
supraaglomerare, 224
factori de protecţie, 223
alăptare, 223 frecvenţă în toamnă şi iarnă, 224 imaturitate imunologică şi, 223 răspuns la antigene polizaharidice, 223 sinonimie, 222
infecţii, recurente, 222 recurente, 222

simptomatologie, 222 suprainfecţie bacteriană, 225 tratament, 225
Creşă pentru copii, 229-234 îngrijire medicală de urgenţă, 230
caracteristicile personalului din domeniul îngrijirii copiilor, 230
Asistenţi medicali, 230c, 230 capacitate fizică şi mentală, 230 studii secundare minime sau certificare NTCL, 230
Îngrijire şi prevenire pentru, 230 boli infecţioase asociate cu creşele, 231 citomegalovirus, 231 boală invazivă cauzată de *Haemophilus influenzae* tip b, 231 infecţii ale tractului respirator şi gastrointestinal, 231 *Streptococcus pneumoniae,* virusul 231, hepatita A, 231
varicelă zoster, 231 epidemiologie, 230 focare de toxiinfecţii alimentare, 230 boli infecţioase, 230 gastroenterită, 230 infecţii ale tractului respirator, 231 bronşiolită, 231 bronşită, 231 faringită, 231 pneumonie, 231 otită medie acută, 231 sinuzită, 231 infecţii ale tractului respirator superior, 231 boală diareică, 231
focare, 231
excreţie asimptomatică, 231
factori, de mediu, 232
în pericol, 232
hepatita A, 232
transmisie, 231
streptococ de grup A, 231 otită medie, 231 alte boli infecţioase, 232 citomegalovirus, 232 parvovirus B19, 232
varicelă, 232
Introducere, 229 Caracteristici generale de funcţionare, 229
Prevenirea şi controlul bolilor specifice, 232 citomegalovirus, 233 boală(i), diareică, 233
ale tractului respirator superior, 232
agenţi patogeni transmişi prin sânge contaminat, 233 varicelă, 233 virusul imunodeficienţei umane, 233
Prevenirea şi controlul bolilor infecţioase în creşe, 233 regulamentul creşei, 233 accesul şi utilizarea facilităţilor, 234 aspecte de siguranţă şi igienă, 234 caracteristicile serviciilor, 234 certificat medical oficial de la medicul pediatru, 233 drepturile şi obligaţiile părinţilor sau tutorilor, 234
ore de funcţionare, 234 sănătate şi igienă, 233 asigurare de accidente la internare, 234 utilizarea antibioticelor, 232
Standardul oficial mexican NOM-031-SSA2 pentru sănătatea copilului, 3
NTCL (Standardul Tehnic de Competenţă a Muncii), 230

SAU

Obezitate, 183
Obstrucţie bronşică, 189 a căilor respiratorii, 49, 103 respiratorie, 107 nazală, 3
Organizaţia Mondială a Sănătăţii (OMS), 1
Organe limfoide secundare, 4 Ornitoză, 249
Oseltamivir, 20, 21 Osteomielită acută a mastoidei, 93 Otalgie, 3
Urechea înotătorului, 89 diagnostic de laborator, 412, 415, 416c microorganisme ale florei normale, 416
Bacillus spp, 416 *Corynebacterium,* 416 *Escherichia coli* şi alte coliforme, 416 *Staphylococcus epidermidis,* 416 *Streptococcus viridans,* 416 microorganisme patogene, 416 bacterii, *Bacteroides* spp, 416 *Escherichia coli* şi alte coliforme, 416 *Haemophilus influenzae,* 416 *Klebsiella* spp., 416 *Proteus* spp., 416 *Pseudomonas aeruginosa,* 416 *Staphylococcus aureus,* 416 *Streptococcus pneumoniae,* 416 *Streptococcus pyogenes* şi alţi streptococi p-hemolitici, 416 ciuperci, *Aspergillus* spp, 416
Candida albicans şi alte specii, 416 ocazional ciuperci dermatofite şi ficomicete, 416 în principal *Aspergillus niger,* 416
proces simplificat, 416 tip de probă, 415
aspirat prin timpanocenteză, 415 extern, 258-268
anatomie, 87 caz clinic, 89 embriologie, 87 diagnostic, 87 inflamaţia pavilionului urechii, 87 cauzată de agenţi infecţioşi, 87 cauzată de traume, 87 fiziologie, 88 patologie, 88 furunculoză, 89 herpes zoster otic, 89 leziuni traumatice, 89 miringită buloasă, 88 otită a înotătorului, 89 otită externă malignă, 88 otită nespecifică, 89
Otită medie acută şi cronică, 3, 13, 19, 20, 81-86 clasificarea, 81
miringită, 81
otită medie, supurativă acută, 81 supurativă cronică, 81 secretorie, 81
complicaţii, 83-84
scăderea sau pierderea acuităţii auzului, 83 empiem subdural, 84 pierdere a auzului conductivă sau mixtă, 83 meningită, 84 supuraţie şi perforaţie a membranei timpanice, 83 cu revărsat, 83 tablou clinic, 83 diagnostic, 84
otoscopie pneumatică, 84 reflectometrie acustică, 84 timpanometrie, 84 etiologie, 83 introducere, 81
otită medie, acută, 81 cronică, 81 leucemii în, 82 patogeneză, 82
alterarea trompei timpanice, 82 a malformaţiilor congenitale, în palatoschizis, 82 în sindromul Down, 82 disfuncţia trompei lui Eustachio, 82
infecţie respiratorie virală, 83 maturitatea sistemului imunitar, 82 sindromul cililor mobili, 82 prevenirea şi vaccinarea, 85
Evitaţi consumul de tutun acasă, 85
vaccin pneumococic septivalent, 85 recurentă, 83 rinită alergică, 83 sindrom Wiskott-Aldrich în, 82 fumatul pasiv şi riscul de, 83 tratament, 84
mastoidectomie, 85
în otororee, 85
Urmărire, 85 tuburi de ventilaţie, 85 în otită medie recurentă sau cronică, 85
HIV în, 82
Otororee, 3

P.

Pacienţi cu cancer, pneumonie în, 325-331
Complicaţii, 330 revărsat pleural, 330 sângerare, 330
cu leucemie limfoblastică acută, 330f concluzii, 331
definiţie, 326
diagnostic diferenţial, 330 atelectazie, 330 pneumonie prin aspiraţie, 330 edem pulmonar, 330 embolie pulmonară, 330 hemoragie pulmonară, 330
diagnostic de laborator, 330 diagnostic radiologic, 327 bronhoscop flexibil cu fibră optică, 327
infiltrate difuze la copiii cu cancer, 329
localizate la pacienţii neutropenici, 328
lavaj bronhoalveolar (BL), 327 copil cu cancer cu infiltrate localizate fără neutropenie, 328 tomografie computerizată, 327 epidemiologie, 326 etiologie, 326 fungi, 326
microorganisme, gram-negative, 326 gram-pozitive, 326
virus, 327
fiziopatologie, 327
Introducere, 325
patogeneză, 327
prevenţie, 330
Prognostic, 330, rezervat în funcţie de evoluţia sa, 330
sinonimie, 326
tratament, 330
vaccinarea împotriva microorganismelor, 330
Haemophilus influenzae, 330 *Pneumococcus pneumoniae,* 330 varicelă, 331
Papilomatoză respiratorie recurentă, 103-108 agent infecţios, 104 oncogene (E6-E7), 104
tipuri de HPV, 104
6, 11 şi 16, 104
HPV-16, (E) timpuriu, 104 reglator superior, 104 (T) tardiv, 104 zone afectate de, 104
Carina, 104 ani
linia mediană a suprafeţei laringiene a epiglotei, 104
nazofaringe, 104
suprafaţa palatului moale, 104 suprafaţa inferioară a corzilor vocale, 104
epidemiologie, 104 histologie, 104 istorie, 103
Cavalerul Jackson (1923), 103
Crawford şi Crawford, 103

Republica Cehă, 103
Horace Green, 103 ani
Mackenzie (1880), 103
Ullman, 103
Introducere, 103 Leziuni exofitice la nivelul tractului respirator, 104
manifestări clinice, 105-106 diseminare la nivelul traheei distale, 106 detresă respiratorie, 106 răgușeală progresivă, 106 infecții anogenitale și laringiene, 1 05
obstrucție a căilor respiratorii, 106 alte zone afectate de, 104
cap și gât, 104
cavitatea nazală, 104
cavitatea bucală, 104
esofag, 104
parenchim pulmonar, 104
alte tratamente, 107
aciclovir, 107 indol-3-carbinol (I3C), 107
proteine recombinante (HsP), 107 ribavirină a, 107
terapie fotodinamică, 107
vaccin HPV recombinant, 107 patogeneză, 104-105
adult (mai puțin agresiv), 105 juvenil (agresiv), 105 proceduri recomandate, 106
examen fizic, 106 istoric medical, 106 istoric de răgușeală, 1 06
antecedente de traumatisme ale căilor respiratorii, 106 traheostomie anterioară, 106
semne și simptome, 106
timpul evoluției, 106
O voce „răgușită" sugerează o leziune subglotică, 106
Urmărire și recomandări, 107 sinonimie, 104
papilomatoză juvenilă, 104 laringiană, 104
respiratorie, 104 respiratorie recurentă, 104
transmitere, asociată cu contact orogenital, 105
non-sexual, 105
perinatal sau postnatal, 105
prin autoinoculare sau prin transmitere de materiale fomite, 106 prin surse de HPV mucocutanate non-genitale, 106
transplacentar (hematogen), 105 tratament, 107
cidofovir, 107 interferon, 107 tehnică de microdebridare, 107
Parainfluență, 73
1,96
3,97
Paralizie cerebrală infantilă, 183 nervi cranieni, 49 perechi craniene, 59
Parazitoze pulmonare, 387-390; amibiaza, 387
Afectarea parenchimului pulmonar, 387
pericard, 387 pleură, 387
diagnostic, 387
anticorpi monoclonali, 387
hemoleucogramă completă, 387
ELISA, 387
studiul microbiologic al sputei, 387
exudat pleural sau material aspirat, 387
Molecular cu PCR din spută, 387
radiologic cu date de elevare a hemidiafragmului drept, 387 tratament, 5-nitroimidazoli, 387 terapie de susținere, 387
Durere în umărul drept sau în regiunea interscapulară, 387
febră, 387
hemoptizie, 387 invazie pulmonară, prin extensia abcesului hepatic, 387 prin diseminare hematogenă, 387 mai puțin frecventă la copii, 387
ascaridioză, 388
simptome respiratorii, 389
Durere retrosternală, 389 Sindromul Loffler cu tuse, 389 tratament antihelmintic, albendazol sau ivermectină, 389
mebendazol, 389
Schistosomioză, 388 hemoleucogramă cu leucocitoză și eozinofilie, 388
Boala Katayama, tratament 388, bitinol, 388 praziquantel sau albendazol, 388
strongiloidiază, 389
focare de consolidare, 389 hemoragii, 389
manifestări clinice ale leziunilor pulmonare, 389
arsură intratoracică, 389
atacuri de astm, 389 hiperstrongiloidoză, 389 sindrom Löffler, 389 pneumonită difuză, 389 tratament, albendazol, 389
ivermectină ca cea mai bună opțiune, 389
tiabendazol, 389
hidatidoză sau chist hidatic, 388 larvă *migrans* pulmonară viscerală , 389 leishmanioză, 388
bronhopneumonie, 388 bronșită și pneumonie, 388 diagnostic parazitologic, 388 invazie ganglionară limfatică, 388 tratament, cu antimoniale pentavalente, 388 glucantim și pentostam, 388 alternativ, amfotericină B, 3 88
miltefosină, 388
pentamidină, 388
și producerea febrei mortale sau febrei Dum Dum, 388
kala-azar, 388
leishmanioză viscerală, 388 malarie, 387
edem și leziuni pulmonare cauzate de *Plasmodium* , 387
tratament, artemisinină și dehidroartemisinină, 387
atovaquonă, 387
clorochină, 387
lumefantrină, 387
primachină sau halofantrină, 387
paragonimiaza, 388
bitinol, 388
congestie, 388
focare hemoragice, 388
infiltrat inflamator, 388 praziquantel, 388
toxoplasmoză, 388
diagnostic, contraimunoelectroforeză, 388
hemaglutinare indirectă, 388
imunofluorescență, 388
indirect și ELISA, 388
pneumonie toxoplasmică fatală, 388 la pacienți imunocompromiși, 388 cauzată de *Toxoplasma gondii,* 388 tratament, azitromicină, 388 spiramicină, 388 pirimetamină, 388 sulfadiazină, 388 trimetoprim cu sulfametoxazol, 388 trichinoză, 389 diagnostic, ELISA, 389 imunofluorescență, 389 prin biopsie musculară, 389 radiografie toracică și calcificări în pereții musculari, 389 tratament, albendazol sau ivermectină, 3 89
mebendazol, 389
anchilostoză, 389
focare de pneumonită și eozinofilie, 389
hemoragie, 389 infecție *cu Necator americanus* în Mexic, 389
infiltrate celulare, 389
penetrarea larvelor filariforme prin piele, 389
tratament, albendazol, 389
ivermectină, 389
mebendazol, 389
nitazoxanidă, 389
Parazitoză pulmonară, infecție cu anchilostome, tratament *(continuare)* pamoat de pirantel, 389 piperazină, 389
Oreion, 94
Parvovirus B19, 350, 351
Pneumonia cu parvovirus uman, 347-351
Complicații, 350 Anemie cronică, 350 Criză aplastică, 350 Hidrops fetal neimun sau pierdere fetală, 350 Concluzii, 350
Diagnostic, 349
antigene recombinante, 349 detectarea anticorpilor B19, 349 imunotest de sânge fetal, 350 peptide sintetice, 349 proteine sau ADN viral, 349 tehnica imunofluorescenței indirecte, 349
Virus nativ recombinat cu ser sau țesuturi, 349 diagnostic diferențial, 350
infecție cu enterovirus, 350 mononucleoză infecțioasă, 350 epidemiologie, 347-348
asociat cu eritem infecțios, 348 crize aplastice tranzitorii, 348 la pacienți cu anemii hemolitice, 348
hidrops fetal, 348 moarte fetală cauzată de infecție intrauterină, 348 etiologie, 348
fiziopatologie, 348-349
anemie fetală sau congenitală, 348 istoric, 351 imunizare, 350
activ, 350
neutropenie pasivă, 350 cronică, 348 patogeneză, 348
aplazie eritrocitară, 348 pacienți cu criză aplastică, 348 patogeneza afectării fetale, 348 prevenție și vaccinare, 350 prognostic,

350 risc de deces fetal atribuibil, 349
sinonimie, 347
A cincea boală sau eritem infecţios, 347
transmitere prin contact direct de la persoană la persoană, 348 fomite, 348
formă verticală de la mamă la produs, 348 tatuare, 348 administrare parenterală prin transfuzie de sânge, 348 tratament, 350
Peptidoglican, 376 *Peptostreptococ,* 184
Perforaţie timpanică, 3
Peteşii, pe palat, 47, 48f
leziuni tranzitorii pe palat, 44 plăci Peyer, 5
pili sau fimbrii, 376 pitiriazis versicolor, 285
Pneumocystis carinii, 250 Polimiozită, 183
Polipi nazali, 75, 76c
Poliradiculită, 59
Probleme cu umplerea gastrică, 183 Proces exudativ al amigdalelor, 29 Proteină(e) a membranei externe, 376 recombinant (HsP), 107
I (De), 376
II (Opa), 376
III (Rmp), 376
Test(e) de citotoxicitate, 28
Western-Blot (Imunoblot), 28 *Pseudomonas aeruginosa,* 345 Psitacoză, 249

Î

Mormăit expirator, 394c Keratoconjunctivită, 24c, 25
herpetică, 29. *Vezi* Faringoamigdalită
Quimupristină/dalfopristină, 207 Chisturi, 94
bronhogen, 198
sebacee retroauriculară, 94

R

Reflux gastroesofagian, 186f, 187 Reovirus, 12c
Uscăciunea mucoasei nazale în timpul iernii şi în climatele reci, 75
Răceală comună, 1, 11-15
agenţi infecţioşi asociaţi cu, 11, 12c
coronavirus uman, 12c metapneumovirus uman, 12c rinovirus uman, 12c virus parainfluenza, 12c virus sinciţial respirator, 12c
agenţi infecţioşi care provoacă simptome, 12c
adenovirus, 12c
enterovirus, 12c *Mycoplasma pneumoniae,* 12c reovirus, 12c
virusul gripal, 12c
complicaţii, 13-14 bronşiolită, 14 exacerbări în bolile pulmonare cronice, 14 activarea sistemului monocitar-fagocitar, 14
factor de necroză tumorală, 14 interferon alfa şi beta, 14 chemotaxină, 14
faringoamigdalită streptococică, 13
infecţie a urechii medii, 13
otită medie acută, 13-14
sinuzită, 14
tablou clinic, 13
durere de cap, 13
secreţii nazale sau rinoree, 13
Perfuzie postnazală, 13
durere în gât, 13
gât gutural, 13
stare generală de rău, 13
mialgie, 13 ani
Obstrucţie sau congestie nazală, 13
Uscăciune şi iritaţie a nasului, 13 Definiţie, 11
Congestie nazală, 11
Coriza, 11 ani
strănut, 11
iritaţie faringiană, 11
diagnostic diferenţial, 13
izolarea virusului, 13
teste de imunofluorescenţă, 13 transcripţie inversă, 13
reacţia în lanţ a polimerazei (PCR), 13
boli cu simptome iniţiale, 12c
Bordetella pertussis, 12c
Chlamydia psittaci, 12c
Coccidioides immitis, 12c
Coxiella burnetii, 12c
Histoplasma capsulatum, 12c epidemiologie, 11 istoric, 11
procese infecţioase mai grave, 11 gripă, 11
pneumonie, 11
otită, 11
ciumă, 11
variolă, 11
W. Kruse, 1914, 11
W. Smith, 1933, 11
prevenţie, 14
prognoză, 14
sinonimie, 11
tratament, 14
beţi multe lichide, 14
Evitaţi expunerea la tutun, 14 odihnă, 14
utilizarea analgezicelor, 14
aspirină, 14
Paracetamol şi ibuprofen, 14 Retard de creştere, 341 Retractie xifoidiană, 394c
Ribavirină, 26, 107
Risc de ruptură splenică, 49 Rimantadină, 20, 21
Rinită, 1, 60c
alergic, 305c
indusă de medicamente, 305c non-alergică, 305c virală, 305c
Rinofaringită, 3, 116
Rinoree mucopurulentă, 3 Rinovirus uman al răcelii comune, 12c, 12f

S.

S. pneumoniae, 74c
Gust sărat al pielii la sugarii cu fibroză chistică, 342
Sânge contaminat, 233
Sarcoidoză, 305c
Sechestrare pulmonară, 214
SIDA, 496
infecţii cauzate de micobacterii, 497
pulmonar, 497
viral, 498
manifestări pulmonare, 496 pre-HAART
post-HAART, 497c
Sifilis, 41 de ani
Virusul sinciţial respirator, 97
Sinciţia, 148
Sindrom(e), asemănător pertussisului, 25
cerebelos, 59
Chediak-Higashi, 215 şoc toxic streptococic, 55
afecţiuni hepatice, 55
afecţiuni renale, 55
coagulare intravasculară diseminată, 55
exantme scarlatiniforme, 55
necroză extinsă a ţesuturilor moi (fasciită necrozantă), 55 cili imotili, 75, 215 cu imunodeficienţă bine definită, 493
DiGeorge, 494
Wiskott-Aldrich, 493
Jos, 75
edem, 340 oboseală cronică, 316
Goodpasture, 212 Guillain-Barré, 19, 59, 152
hiper-IgE, 495 hiper-IgM, 495 Hurler, 75
imunodeficienţă dobândită (SIDA), 496
infecţii, cu micobacterii, 497; pulmonare, 497; virale, 498
manifestări pulmonare, 496 pre-HAART
post-HAART, 497c Job, 215
Kartagener, 75, 215 lobul mijlociu, 214 Reye, 19
Wiskott-Aldrich, 218 Sindromul disfuncţiei respiratorii secundar infecţiilor severe, 401-404
criterii pentru internarea la terapie intensivă, 403
acidoză metabolică refractară, 403 tulburări de coagulare clinice şi de laborator, 403
anemie severă, 403
revărsat pleural semnificativ, 403 scăderea nivelului de conştienţă, 403
Insuficienţă renală, 403
Instabilitate hemodinamică, 403 infecţie extrapulmonară severă, 403 insuficienţă respiratorie cu PaO2 mai mică de 60 mmHg, 403 pneumonie multilobară, 403 tahipnee mai mare de 30/min sau mai mare de 20% faţă de valoarea iniţială, 403 insuficienţă pulmonară în sepsis, 402 rolul PMN-urilor în leziunile pulmonare în sepsis, 402
Rolul surfactantului în procesul de leziuni pulmonare în sepsis, 403 Introducere, 401
Leziuni pulmonare cauzate de radicali liberi de oxigen în sepsis, 402 Manifestări clinice, 403 Suport ventilator, 404 Tratament, 403
controlul cauzei, 403 optimizarea transportului de oxigen, 403 suport metabolic, 403 suport ventilator, 403
Sindrom respirator acut sever, 145-150
a apărut pentru prima dată în Guangdong (noiembrie 2002), 145 de cazuri clinice, 149 de cauze de deces, 147
leziuni alveolare difuze, 147 funcţie imunitară scăzută, 147 formarea membranelor hialine, 147 insuficienţă respiratorie, 147 complicaţii, 149

insuficienţă cardiacă, 149 insuficienţă hepatică, 149 insuficienţă respiratorie, 149
concluzii, 149 tablou clinic, 147
anorexie, 147
durere abdominală, 147 frisoane, 147
durere în gât, 147 rigiditate musculară, 147
simptome respiratorii uşoare, 147 transpiraţii nocturne, 147 definiţie, 145 diagnostic, 147
laborator, 147
hemoleucogramă completă cu numărătoare plachetă, 147 detectarea anticorpilor folosind tehnici ELISA, 148 imunofluorescenţă indirectă, 148 proteina C reactivă, 147
diferenţial, 148-149
Legionella pneumophila, 149 *Mycoplasma pneumoniae,* 149 patologie pulmonară, 148
exudat inflamator în alveole şi spaţii interstiţiale, 148 fibroză a ţesutului pulmonar, 148 hiperplazie a celulelor epiteliale alveolare, 148
infiltrat de limfocite şi monocite în ţesutul pulmonar, 148
sinciţii, 148
radiologic, 148
Leziuni simetrice difuze la ambii plămâni, 148, 148f epidemiologie, 146
perioadă de incubaţie între una şi 10 până la 15 zile, 146
Transmitere, prin picături, 146 de pe mâinile contaminate cu material infecţios, 146 fomite (vector pasiv), 146 etiologie, 146
Tulpina Urbani (Dr. Carlos Urbani), 146
genotipuri ale virusului SARS-CoV, 146
metode specifice de diagnostic (SARS), 146, 146f
fiziopatologie, 147
activarea sistemului imunitar, 147 celule ucigaşe naturale, 147 macrofage, 147 neutrofile, 147
istorie, 145
Organizaţia Mondială a Sănătăţii (OMS), 145
patogeneză, 146
Prevenirea şi vaccinarea, 149; prognostic, 149
rata mortalităţii globale specifice vârstei, 149
0 până la 24 de ani: <1%, 149
25 până la 44 de ani: 6%, 149
45 până la 64 de ani: 15%, 149
65 de ani şi peste: 50%, 149
sinonimie, 146
Pneumonie asiatică, 146
pneumonie atipică, 146
sindrom respirator acut sever, 146
tratament, 149
Sinuzită, 3, 13-14, 54, 213-234
Anatomie patologică, 74 bacteriană, 73 adenovirus, 73 gripă, 73 parainfluenţă, 73 virus sincitial respirator, 73 caz clinic, 79 cronică, 77, 79 tablou clinic, 75 complicaţii, 76 intracraniană, 76 abces cerebral, 76
Sinuzită, complicaţii intracraniene *(continuare)*
Empiem epidural, 76
empiem subdural, 76 encefalită, 76 meningită, 76 tromboză a sinusului sagital sau cavernos, 76 osteomielitic, 76
a osului frontal, 76 maxilar, 76, 77f legat de orbită, 76
abces orbital, 76
abces subperiostal, 76 celulită orbitală, 76 celulită periorbitală, 76 leziuni ale nervului optic cauzate de alungire, 76
definiţie, 72 studiu realizat de Wald şi colab. (1981), 72 inflamaţie a sinusurilor, 72
diagnostic, 77-78 anomalii ale sinusurilor paranazale prin tomografie computerizată, 77 aspiraţie a sinusurilor paranazale, 78 proiecţii radiografice tipice, 77
Caldwell pentru sinusurile etmoidale, 77
Chamberlain-Towe pentru sinusurile frontale, 77
Ape pentru sinusurile maxilare, 77, 77f diagnostic de laborator, 414, 415c
microorganisme ale florei normale, 415
bacili difteroizi, 415
Haemophilus spp., 415
Micrococcus spp., 415
Neisseria spp., 415
Staphylococcus spp., 415
Streptococcus viridans, 415
microorganisme oportuniste, 415
Staphylococcus epidermidis şi alte enterobacterii, 415 microorganisme patogene, 415 bacterii, *Bordetella parapertussis,* 415
Bordetella pertussis, 415 *Corynebacterium diphtheriae,* 415 *Haemophilus influenzae,* 415 *Klebsiella* spp, 415
Neisseria meningitidis, 415
Stafilococul auriu, 415
Streptococcus pneumoniae, 415
Streptococcus pyogenes, 415 virusuri, virusuri respiratorii şi enterovirusuri, 415 proces simplificat, 415 tip de probă, 414 aspirat paranazal, 414 prin puncţie sinusală paranazală, 414 etiologie, 72 factori predispozanţi, 75, 76c inflamaţie mucoasă, 76c modificări locale, 76c
Infecţie dentară, 76c; înot în apă contaminată, 76c
fumat, 76c traumatisme faciale, 76c
utilizarea nediscriminatorie a decongestionantelor, 76c tulburări sistemice, 76c
alergie, 76c
tulburări imunologice, 76c fibroză chistică, 76c infecţii virale ale tractului respirator superior, 76c
Sindromul cililor imotili, 76c obstrucţie mecanică, 76c adenoide hipertrofice, 76c atrezie coanală, 76c corp străin, 76c sept deviat, 76c polipi nazali, 76c tumori, 76c funcţionarea normală a sinusurilor paranazale, 75
calitatea secreţiei, 75 funcţia aparatului ciliar, 75 permeabilitatea orificiilor (*ostium*), 75
istoric, John Hunter, 72 Nathaniel Highmore, 72 microbiologie în funcţie de vârsta şi tipul pacientului, 74c
Microbiologie în funcţie de timpul de evoluţie şi tipul de sinus paranazal, 74c bacterii aerobe, 74c
enterobacterii, 74c
H. influenzae, 74c *M. catarrhalis,* 74c
P. aeruginosa, 74c
S. aureus, 74c
S. pneumoniae, 74c
S. pyogenes, 74c bacterii anaerobe, 74c
B. fragilis, 74c
Fusobacterium sp, 74c
P. acnes, 74c
Peptostreptococcus sp, 74c *Porphyromonas* sp, 74c *Prevotella* sp, 74c microorganisme predominante, 73 anaerobe, 73
Haemophilus influenzae netipabil , 73
Moraxella catarrhalis, 73 *Streptococcus pneumoniae,* 73 obstrucţia ostiilor, 75 modificări locale, 75
schimbări bruşte de presiune (scufundare sau coborâre din avion), 75 infecţii dentare, 75 probleme la înotători, 75 uscăciunea mucoasei nazale iarna şi în climate reci, 75 rinită indusă de medicamente, 75 traumatisme faciale, 75 tulburări sistemice, 75
a motilităţii ciliare, 75 fibroză chistică, 75 infecţie a tractului respirator superior, 75 Inflamaţie alergică, 75 imunodeficienţă, 75 disglobulinemie, 75 infecţie cu HIV şi transplanturi, 75 imunodeficienţe dobândite (hematologico-oncologice), 75 imunosupresie indusă de medicamente, 75 sindrom Down, 75 boli congenitale, 75 anomalii craniofaciale, 75 sindrom Hurler, 75 sindrom Kartagener, 75 sindrom ciliului imotil, 75 obstrucţie mecanică, 75 cornet bulos, 75 corpuri străine, 75 *deviaţie* de sept 75
stenoză şi atrezie a coanei, 75 hipertrofie a cornetelor nazale, 75 polipi nazali, 75
prevenţie, 79 prognostic, 78 sinonimie, 72
infecţie sinusală, 72 sinuzită acută, 72 cronică, 72 subacută, 72 tratament, 78
Sondă(e), alimentaţie enterală pe cale endotraheală 183, nazogastrică 183, 202 vezică urinară, 202 Surditate, 242
Staphylococcus albus, 414 *epidermidis,* 414 *viridans,* 414
S *treptococcus pneumoniae,* pneumonie, 155-166
caracteristici clinice, 158 diagnostic, 159
Radiologic, 159 Epidemiologie, 158 Stare de purtător, 157 Fiziopatologie, 156 Istoric,

156 Tratament medical, 160 Mecanism de transmitere, 157 Virulenţă, 156 Microbiologie, 156 Perioada de incubaţie, 158 Prevenţie, 161 Schema de vaccinare, dozaj şi cale de administrare, 161 Contraindicaţii şi precauţii 1 62
Eficacitate şi imunogenitate, 161
Eficacitate şi eficacitate, 162 Indicaţii, 161 vârstnici (60 până la 65 de ani), 161
asplenie anatomică sau funcţională, 161
persoane cu boli pulmonare cronice, 161
interacţiuni, 162 chimioprofilaxie, 162
reacţii adverse, 161 revaccinare, 162 vaccin pneumococic polizaharidic capsular, 161
radiografii ale pacienţilor cu, 160f
recomandări pentru utilizarea vaccinului pneumococic conjugat septavalent (PCV7), 166c la copii cu vârsta cuprinsă între 24 şi 59 de luni, 166c anemie falciformă, 166c
boli tratate cu terapie imunosupresoare, 166c
stări imunosupresate, 166c insuficienţă renală şi sindrom nefrotic, 166c
Infecţia cu HIV, 166c imunodeficienţe congenitale, 166c
boli cronice, 166c boli cardiace cronice, 166c diabet zaharat, 166c fistule în spaţiul subarahnoidian, 166c
boală pulmonară cronică, 166c toţi copiii cu vârsta de 23 de luni, 166c
vaccinuri pneumococice polizaharidice conjugate, 163 schemă de vaccinare, dozaj şi căi de administrare, 165
efecte adverse, 166 heptavalent (Prevenar®) (VCN7V), 1 63
imunogenitate, eficacitate şi eficacitate, 164-165
Copii la care trebuie luată în considerare vaccinarea cu VCN7, 165 Precauţii şi contraindicaţii, 166
Suplimente de vitamine liposolubile, 345

T.

Tahipnee, 363
Terapie fotodinamică, 107
genetic, 345
Terapia respiratorie la pacienţii cu infecţie, 454-466
Clasificarea nebulizatoarelor, 458, 460c
aerocamere, 459
contraindicaţii, 459
distanţatoare, 459 inhalatoare cu doză măsurată cu agent propulsor, 459 pulbere uscată, 459
nebulizator(e), cu rezervor sau rezervor mare, 459 jet (pneumatic), 458 ultrasonic, 459
complicaţii, 459
indicaţii rutiere, 459
limitări ale terapiei cu aerosoli, 460
Echipament pentru terapie cu aerosoli, 461c
controlul infecţiilor, 462 definiţie, 455
epidemiologie, 455 fiziopatologie, 458 istoric, 454
umidificator sau umidificator, 456
de difuzie a bulelor, 456
prin sau trăgând, 456
Filtru de schimb de căldură şi umiditate, 456
monitorizarea pacientului care primeşte terapie prin inhalare, 459 prevenţie, 462, 462c
prognostic, 465
sinonimie, 455
Fizioterapie toracică, 455 Reabilitare pulmonară, 455 Terapie cu aerosoli, 455
cu oxigen, 455
cremă hidratantă, 455
ventilaţie mecanică, 455 tratament, 463
DNază alfa recombinantă umană, 464
adrenalină (epinefrină), 464 aminofilină, 463
Amfotericină B nebulizată, 465
antiinflamator, 464
budesonidă, 464
bicarbonat de sodiu, 464 bronhodilatatoare, 463
Salbutamol. Aparţine grupului saligen, 463
cromoglicat de sodiu, 465 eliminarea secreţiilor, 464 etanol (vodcă), 464
furosemid, 463
lidocaină nebulizată, 465 *N* -acetilcisteină, 464 pentamidină, 465
polimixină E (colistină) nebulizată, 465
tobramicină, 465
Tetralogia Fallot, 334
Timotei 6:7
Timpan imobil sau bombat, 3 Tinitus, 242
Tracţiuni intercostale, 394c
Amigdalita recurentă, 64 Pertussis, 119-124
caz clinic, 121
complicaţii, 121
bronşiectazie, 121
simptome neurologice, atrofie corticală, 1 21
convulsii, 121
encefalopatie, 121 hemoragie subarahnoidiană, 121 dezechilibru acido-bazic, 121 epistaxis, 121 hernie lombară, inghinală sau ombilicală, 121
mortalitate, 121
pneumomediastin, 121 pneumonie, 121
pierdere în greutate din cauza dificultăţilor de hrănire, 121
tulburări electrolitice, 121 concluzii, 123
contraindicaţii, 122 definiţie, 119-120
la sugari şi copii de vârstă preşcolară şi şcolară, 119
diagnostic, 120
hemoleucogramă completă, 120
imunofluorescenţă directă, 120 metode de amplificare a ADN-ului, 120
radiografie toracică, 120 reacţie în lanţ a polimerazei, 120
diagnostic diferenţial, 120
Bordetella, bronchiseptica, 120 *parapertussis,* 120
Chlamydia pneumoniae, 120 *Chlamydophila trachomatis,* 120 *Mycoplasma pneumoniae,* 120
etiologie, 120
cauzată de adenovirus , 120 *Bordetella pertussis,* 120 virus sincitial respirator, 120
alţi agenţi cauzatori ai bolii prelungite, 120 *Bordetella parapertussis,* 120 *Chlamydophila pneumoniae,* 120 *Mycoplasma pneumoniae,* 120
Patogeneză şi fiziopatologie, 120
Apneea ca manifestare clinică frecventă, 120
precauţii, 120
Prevenirea şi vaccinarea, 122 de programe recomandate pentru DTaP, 1 22
vaccin pentavalent (DTAP/Hib/IPV), 122
prognoză, 122
sinonimie, 120
pertussis, 120
tuse, convulsivă, 120
Tuse convulsivă, sinonime *(continuare)*
sindromul animalelor sălbatice sau al convulsiilor, 120
din cele o sută de zile, 120
tratament, 121-122
medicamentul de elecţie, azitromicină, 121, 122
claritromicină, 121
estolat de eritromicină, 121 trimetoprim cu sulfametoxazol, 121 chimioprofilaxie precoce, 122 vaccin pentavalent (DTAP/Hib/IPV), 122
vaccinuri disponibile, 123c
la adolescenţi, 123c
Adacel, 123c
Boostrix, 123c
Pentru copii sub 7 ani: 123c Daptacel (DTAP), 123c Infanrix (DTAP), 123c
Pediarix (DTAP-hepatita B-IPV), 123c
TriHIBit (DTAP-Hib), 123c
Tripedia (DTAP), 123c
Tract genitourinar, tract respirator, infecţie a, 25
Traheită bacteriană, 98, 102 Traheobronşită virală acută, 1 Tulburare(i) a mecanismului de înghiţire, 195
reflux gastroesofagian, 195 Traumatisme faciale, 75 Poziţie Trendelenburg, 183
Trombocitopenie, 42
Tromboflebită a venei jugulare interne, 66
Tuberculoză pulmonară, 117, 258-264 activă, 261c
tablou clinic, 259
boală tuberculoasă sau tuberculoză

primară, 259
Tablouri clinice, 259 Tuberculoză secundară sau reinfecţioasă de tip adult, 260 Tuberculoză abdominală, 259 Tuberculoză meningeală, 259 Tuberculoză pulmonară la copii, 259 Definiţie, 258 Diagnostic, 260
bacteriologic, 260
laborator, 262 epidemiologic, 161 studiu, epidemiologic, 260 imunologic prin test PPD, 260
Examinare microscopică folosind tehnica clasică Ziehl-Neelsen, 260 istoric clinic sugestiv, 260 măsurarea adenozin deaminazei, 262
per imagine, 260
test cutanat la tuberculină (TST), 260
radiologic, 261
epidemiologie, 258
problemă de sănătate publică în Mexic, 258
Organizaţia Mondială a Sănătăţii (OMS), 258
etiologie, 258
patogeneză, 259 prevenire, 262
tulpini vaccinale atenuate de *Mycobac - terium bovis,* 262
Daneză RT-1131, 262
Glaxo, 262
Tokyo, 264
Vaccinul BCG, 264
tratament, 262
cooperarea familiei şi respectarea tratamentului, 262
Tumori intracraniene, 183

SAU

Ureaplasma urealyticum. Vezi şi Pneumonie
asociat cu *C andida albicans* , 384 *Gardnerella vaginalis,* 384 *Streptococcus agalactiae,* 384 *Trichomonas vaginalis,* 384
tablou clinic, 385
diagnostic, 385
hemoleucogramă completă, 385
Radiografie toracică cu infiltrat difuz, 385
Suspiciune clinică, leucoree, 385 naştere prematură, 385 ruptură de membrane, 385 diagnostic microbiologic, 385 test de detectare genomică, 385 test ELISA pentru detectarea anticorpilor, IgM sau IgG, 385 Factorii de colonizare la mame 384 mame pentru prima dată, 384
adolescente, 384 cu boli cu transmitere sexuală, 384
de nivel social scăzut, 384 promiscuitate sexuală, 384 utilizarea contraceptivelor orale, 384 vaginoză bacteriană, 384
Familia *Mycoplasmataceae* , 384
constatări histopatologice, 385
Fibroză pulmonară la nou-născuţii prematuri, 385
infecţie persistentă, 385
istorie, 384
Prematuritatea ca şi cauză de mortalitate, 384
corioamnionită, 384
ruptură prematură a membranelor, 384
rezervor în tractul genital feminin, 384
tratament, 385
ciprofloxacină, 385
claritromicină, 385
eritromicină, 385
Uveită granulomatoasă sau recurentă, 316
Uvulită, 109-114
anatomie, 110
muşchiul elevator al palatului, 110
Istmul Fălcilor, 110
limbă, 110
palatul moale, 110
caz clinic, 113
cauzată de *S. pneumoniae,* 110
Epiglotită cauzată de infecţie, 110
complicaţii, 111 definiţie, 110
celulită acută a uvulei, 110 streptococ beta-hemolitic de grup A, 110
Haemophilus influenzae, 110 diagnostic, 111
aglutinare cu latex, 112
ELISA, 112
examen fizic al orofaringelui, 111 test(e), imunofluorescenţă, 112 prin contraimunoelectroforeză, 112 teste rapide de detectare a antigenului, 112
radiografie laterală a gâtului, 111
Tehnica clasică Lancefield, 112 Coloraţie Gram, 111
uvulită streptococică afebrilă, 111
diagnostic diferenţial, 112
abces peritonsilar sau retrofaringian, 112
epiglotită, 112 faringită severă, 112
gingivostomatită cauzată de herpes simplex, 112
fisura palatului submucosal, 112
epidemiologie, 110
copii cu vârste cuprinse între cinci şi 10 ani, 110
factori imunologici ai gazdei, 110
H. influenzae tip b, 110
Streptococcus pyogenes, 110
etiologie, 110
Haemophilus influenzae tip b, 110 teste biochimice, 110 *Streptococcus pyogenes,* 110
istorie, 109
incidenţă, 110
patogeneză, 110
Prevenirea, 113
tratament, 112-113
alternativă cu agenţi non-beta-lactamici, 112
eritromicină sau clindamicină, 112
faringită sau epiglotită asociate, 112
penicilină benzatinică în, 112

V.

Varicelă zoster, pneumonie cauzată de, 151-154
tablou clinic, 152
Febră şi faringită, 152 morbiditate la copiii sănătoşi, 152 mortalitate datorată complicaţiilor SNC, 152
complicaţii hemoragice, 152 pneumonie, 152
infecţii bacteriene secundare, 152
alte cauze de deces, 152 complicaţii ale SNC, 152 complicaţii hemoragice, 152
infecţii bacteriene secundare, 152
papulă, 152 veziculă, 152 definiţie, 151
diagnostic, 153
dezvoltarea celulitei cauzate de streptococul de grup A, 153 epidemiologie, 151 etiologie, 151 infecţii invazive cauzate de streptococul de grup A, 153
artrită, 153 celulită, 153 sindrom de şoc toxic, 153 fasceită necrozantă, 153 miozită, 153 prevenţie, 153
imunizare, activă, 153 pasivă, 154
vaccinuri, 153 sindrom varicelă congenitală, 152 atrofie a membrelor, 152 boli de inimă şi hidrocefalie, 152 cataractă, 152
Cicatrici cutanate, 152 Corioretinită, 152
Sinonime, 151 Variolă locală, 151 Tratament, 153 Ventilaţie mecanică, 201
Videotoracoscopie, 180 Diagnostic, 180 Evoluţie, 180 Tratament, 180 Virus, Coxsackie, 32, 61
ECHO, 32
de gripă, 61 hepatită A, 231 gripă, 25. *Vezi* pneumonie imunodeficienţă umană (HIV), 29,
233, 269. *Vezi* Faringoamigdalită; Pneumonie la un pacient cu SIDA; SIDA
limfotrope (EB), 28 parainfluenţă, 11, 14
sinciţial respirator, 11, 12c, 73 varicelă zoster, 231
Virusul Epstein-Barr, faringită cauzată de, 43-49 ARN codificat de, 44 criterii Hoagland pentru diagnostic, 44 diagnostic, 44-45 limfadenopatie, 44 durere faringiană, 44 febră, 44 hipertrofie amigdaliană, 44 peteşii tranzitorii pe palat, 45 prezenţa splenomegaliei, 45 diagnostice diferenţiale, 45, 45c absenţa splenomegaliei sau hepatomegaliei, 45, 46c faringită
streptococică, 45, 46c virală de către alte virusuri, 45, 46c infecţie acută cu citomegalovirus (CMV), 45, 46c toxoplasmoză, 45, 46c diagnostic serologic al infecţiei, 46, 47c
ADN EBV (PCR) în ser, 46, 47c anticorpi, anti-EA, 46, 47c anti-EBNA, 46, 47c heterofile, 46, 47c IgG anti-VCA, 46, 47c IgM anti-VCA, 46, 47c Antigen EBV în celulele B şi ţesuturile, 46, 47c
studii de laborator, 45-47 aglutinare la latex, 46 anticorpi heterofili, 46 test pozitiv pentru anticorpi heterofili, 46
Criteriile Hoagland, 45 testul Paul-Bunnell, 46 etiologie, 44 infecţie, ca distribuţie universală, 44

limfocitelor B, 44 subclinice în copilăria timpurie, 44
inflamaţia structurilor faringelui, 43
Copii cu anticorpi anti-EBV (Mexic 1973), 44 perioadă de incubaţie de patru până la şase săptămâni, 44
prevenirea complicaţiilor şi Recurenţă, 48-49 anemie hemolitică, 49 anomalii neurologice, 49 encefalită, 49 evitarea activităţilor de contact, 49 minimizarea contactului cu salivă, 49 hemofagocitoză, 49 spălarea mâinilor, 49 meningită, 49 miocardită, 49 nefrită interstiţială acută, 49 obstrucţie a căilor respiratorii, 49 paralizie a nervilor cranieni, 49 risc de ruptură splenică, 49 trombocitopenie, 49 recomandări pentru diagnostic, 47
detectarea streptococului de grup A, 47
Test serologic VCA-IgG, 47 semne şi simptome ale mononucleozei infecţioase, 45c
Limfadenopatie inghinală, 45c axilară, 45c
cervical, anterior, 45c posterior, 45c cefalee, 45c orice limfadenopatie cervicală, 45c splenomegalie, 45c oboseală, 45c
Peteşii pe palat, transmitere 45c prin salivă (orofaringian), 44 transfuzie de sânge, 44 tratament, 47-48 măsuri generale (hidratare), 47 simptomatic, 47
Vărsături recurente, 340
HPV, vaccin recombinant împotriva, 107

V

Sindromul Wiskott-Aldrich, 82, 218, 493

Z

Zanamivir, 133, 485
Zenker, o diversiune de la, 183

Inserție de culoare

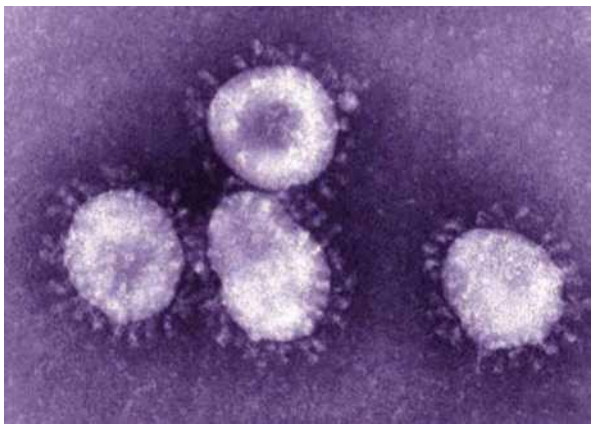


Fig. 3-3. Coronavirus uman.

Fig. 3-4. Sugar cu răceală comună.

Fig. 3-5. Otită medie acută.

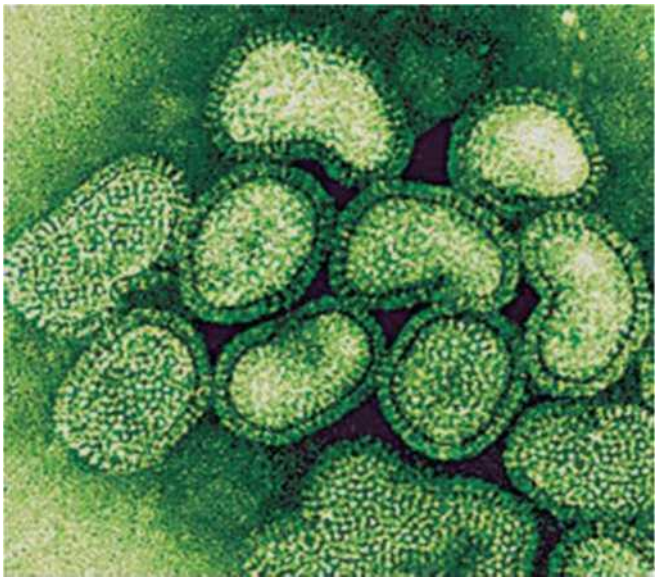


Fig. 4-1. Virusul gripal.

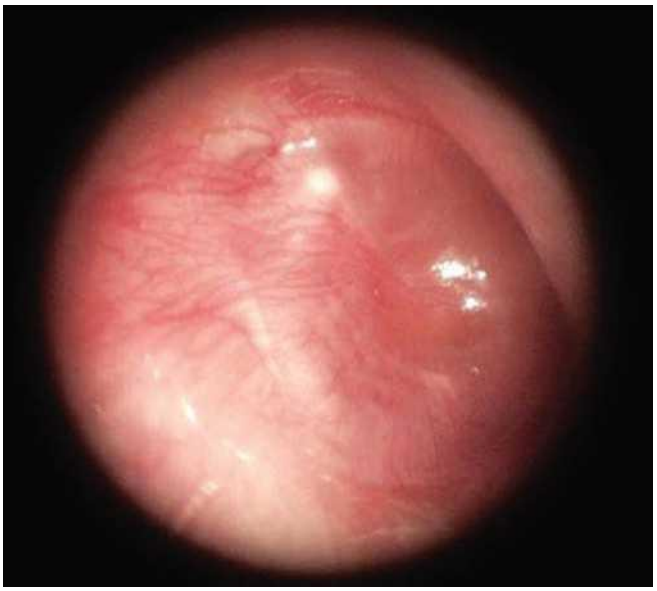


Fig. 4-2. Otită medie acută.

Fig. 6-1. Pacient de sex masculin, în vârstă de 18 luni, cu - gingivostomatită herpetică, care, după sialore și frecare a regiunii periorale, a prezentat leziuni satelite, inclusiv pe lobul urechii. Leziuni ulcerative dureroase.

Fig. 6-2. Pacient de sex masculin, în vârstă de 18 luni, cu - gingivostomatită herpetică și leziuni satelite; se observă sialore și leziuni la nivelul limbii; gura este persistent deschisă din cauza durerii și a incapacității de a înghiți.

Fig. 6-3. Pacientă în vârstă de trei ani cu puține leziuni ulcerative orale. Ulcerele sunt vizibile pe limbă.

Fig. 6-4. Pacientă în vârstă de trei ani cu puține leziuni ulcerative orale. Leziunile sunt vizibile pe suprafața interioară a obrazului.

Fig. 6-5. Pacientă în vârstă de patru ani cu leziuni ulcerative periorale asociate cu ulcere dureroase în cavitatea bucală.

Fig. 6-6. Adolescent cu leziune labială veziculoulcerativă recurentă dureroasă, leziune tipică de recidivă herpetică.

Fig. 6-7. Sugari cu leziuni ulcerative diseminate, dureroase, pe piele. O manifestare rară a infecției cu herpes simplex, cunoscută sub numele de eczemă herpetică.

Fig. 6-9. Celulă multinucleară cu incluziune intranucleară eozinofilă de tip Cowdry (hematoxilină și eozină, 100x). (Imagine oferită de Dr. Guillermina E. Pedroza Herrera, Diagnostic Patology of Aguascalientes, Aguascalientes, Mexic.)

Fig. 6-10. Celulă multinucleată cu nuclei care prezintă un aspect de „sticlă mată" (hematoxilină și eozină, 100x). (Imagine oferită de Dr. Guillermina E. Pedroza Herrera, Diagnostic Patology of Aguascalientes, Aguascalientes, Mexic.)

Fig. 6-8. Pacient cu candidoză orală. Diagnostic diferențial al infecției herpetice. Mucoasa orală este înroșită și acoperită cu *Candida albicans,* dând leziunilor un aspect cremos.

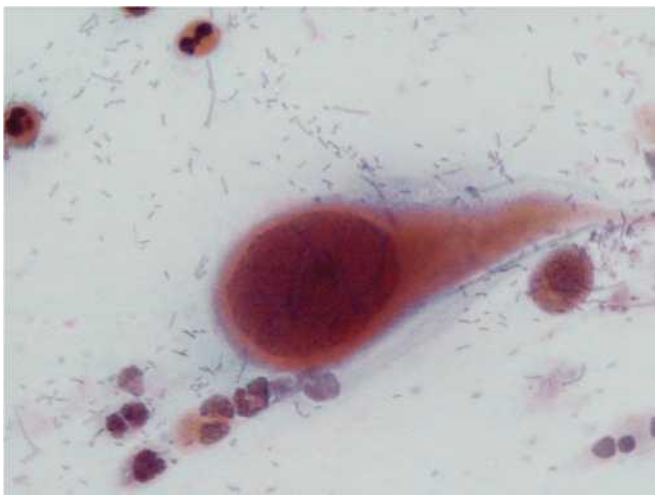


Fig. 6-11. Celulă cu multinucleație sincițială cu modelare nucleară și marginare a cromatinei spre periferie cauzată de acumularea de particule virale. (Colorare Papanicolaou, 100x.) (Imagine oferită de Dr. Guillermina E. Pedroza Herrera, Diagnostic Pathology of Aguascalientes, Aguascalientes, Mexic.)

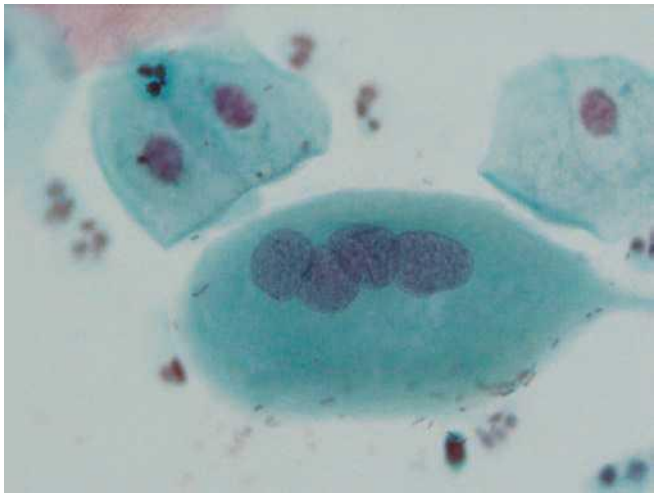


Fig. 6-12. Celulă multinucleată cu modelare nucleară și aspect de „sticlă măcinată”. (Colorare Papanicolaou, 100x.) (Imagine oferită de Dr. Guillermina E. Pedroza Herrera, Diagnostic Pathology of Aguascalientes, Aguascalientes, Mexic.)

Fig. 8-2. *Corynebacterium diphtherias.* Colorație Gram.

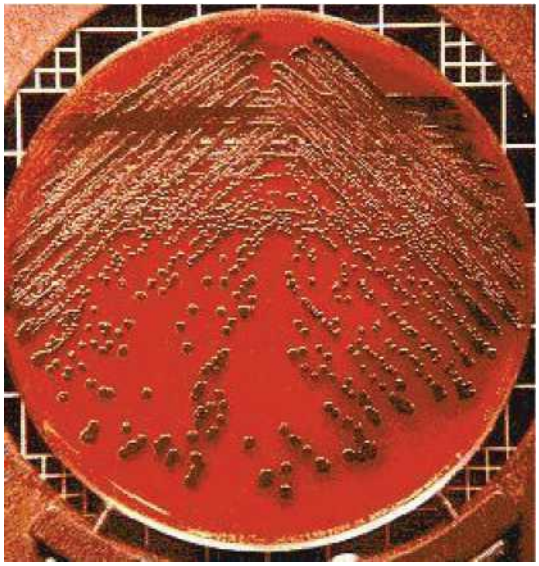


Fig. 8-3. *Corynebacterium diphtherias mitis.* Agar cu ciocolată tellur.

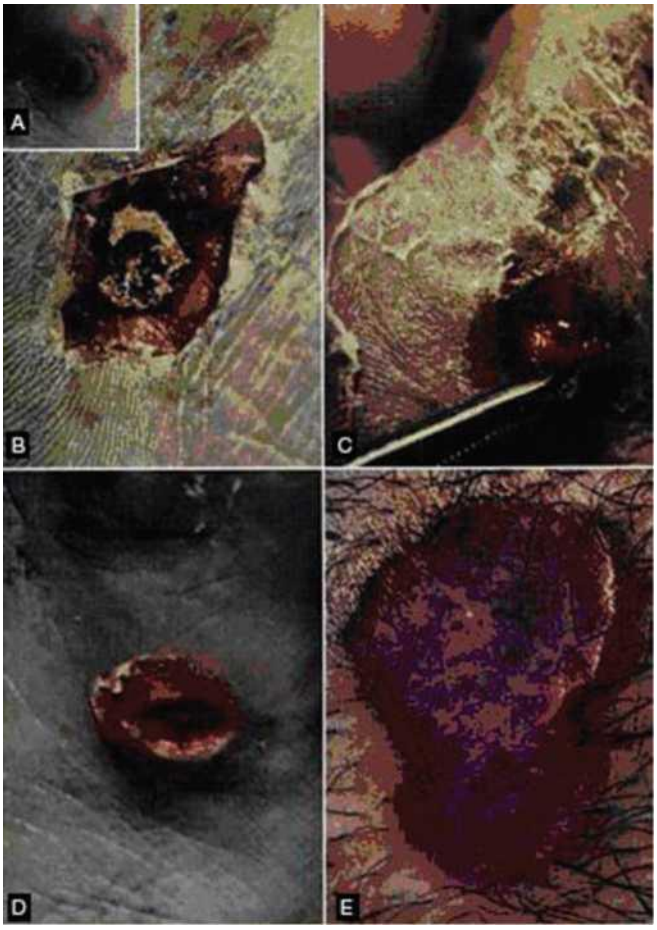


Fig. 8-4. Difterie cutanată.

Fig. 8-5. Difterie faringiană.

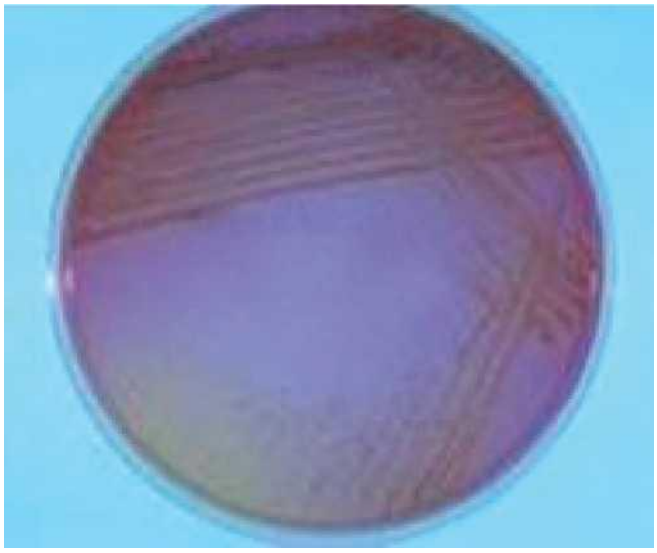


Fig. 13-1. Colonia de *Arcanobacterium haemolyticum.*

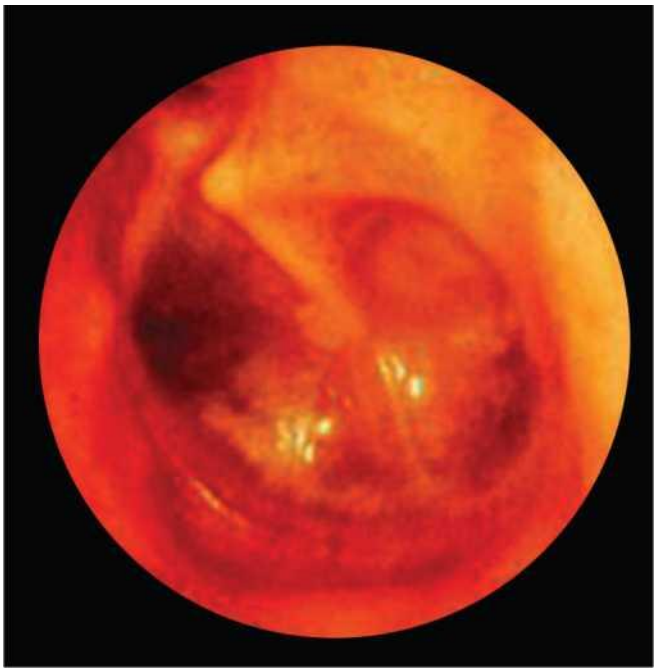


Fig. 15-1. Otită medie acută.

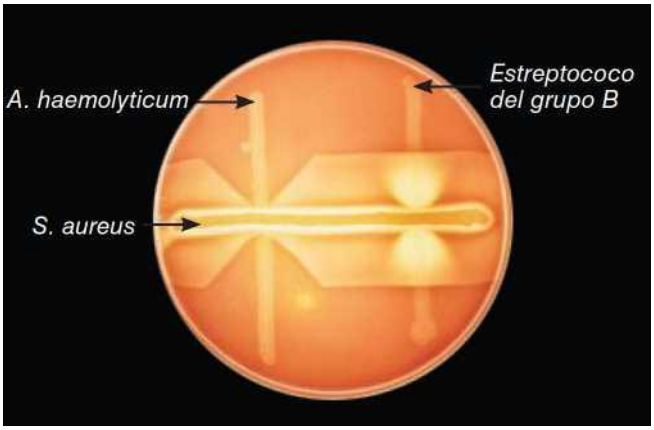


Fig. 13-2. *Arcanobacterium haemolyticum.* Testul CAMP invers.

Fig. 17-1. Volum crescut în regiunea retroauriculară dreaptă, cu eritem

și zonă locală de reîmprospătare; drenaj de material purulent.

Fig. 20-1. Papilomatoză respiratorie recurentă.

Fig. 21-2. Observați îmbunătățirea figurii anterioare după 72 de ore de evoluție.

Fig. 21-1. Uvulită. Observați dimensiunea uvulei în raport cu dimensiunea amigdalelor.

Fig. 23-2. Sugar de patru luni cu criză de pertussis .

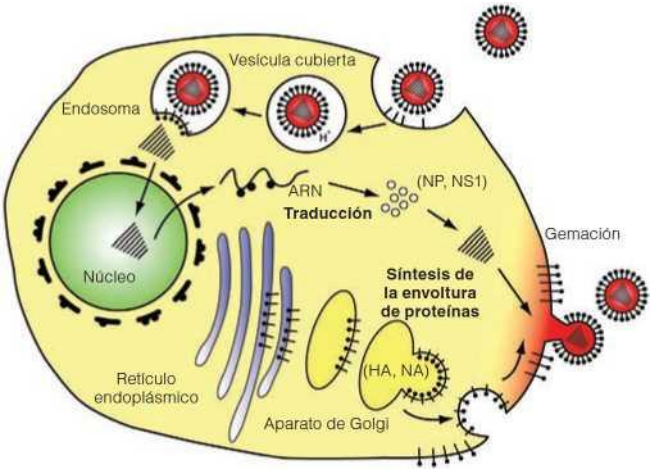


Fig. 25-1. Replicarea virală a gripei.

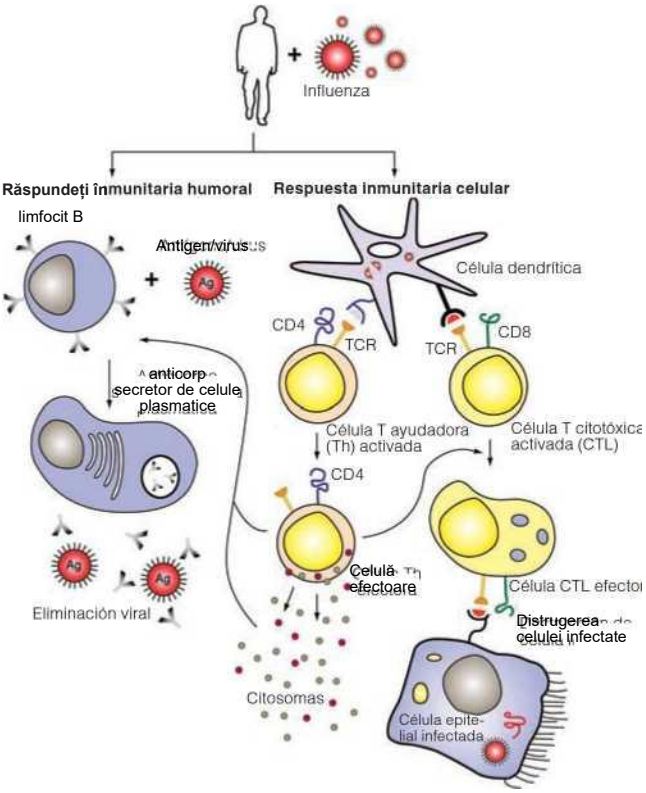


Fig. 25-2. Răspuns umoral și celular la infecția gripală .

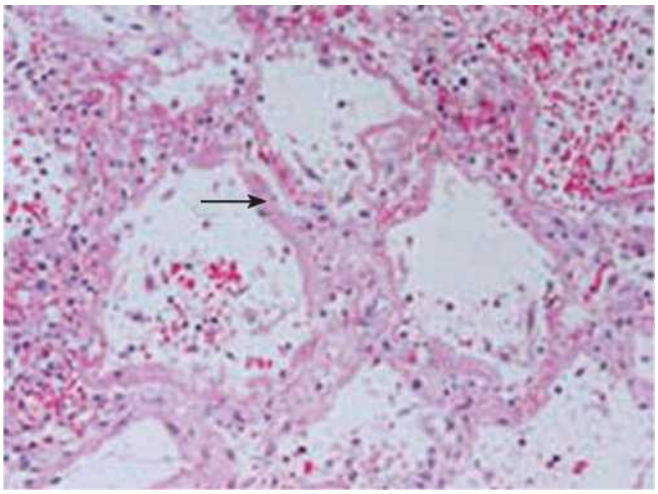


Fig. 28-4. Aspect omogen al membranelor hialine *(săgeată);* pereți alveolari edematoși.

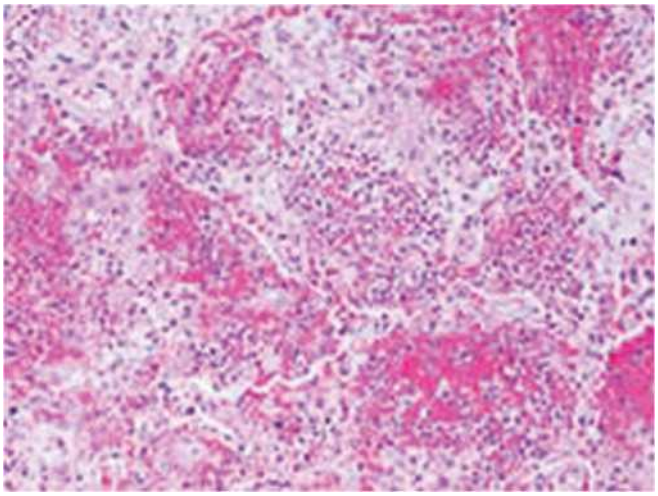


Fig. 28-5. Bronhopneumonie acută caracterizată prin leucocite polimorfonucleare, care umplu spațiile alveolare, în acest caz asociată cu hemoragie pulmonară.

Fig. 29-2 până la 29-5. Pacient sugar cu celulită streptococică de grup A, care a dezvoltat sepsis și pneumonie.

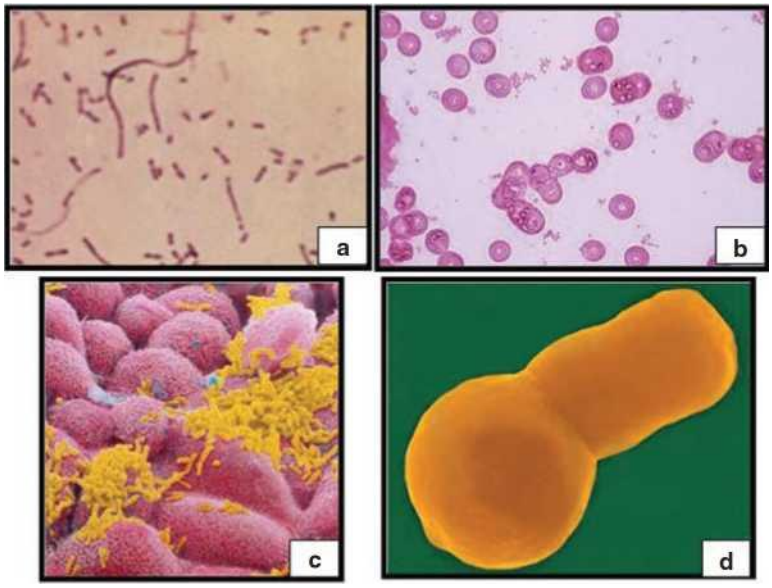


Fig. 31-1. Casetele *a* și *b* prezintă *H. influenzae* sub colorare Gram și afinitatea sa de colorare, care îi conferă caracteristica de a fi Gram-negativ. Caseta *c* prezintă o imagine obținută prin microscopie electronică cu scanare, iar caseta *d prezintă aspectul* unui cocobacil sau bacil pleomorf.

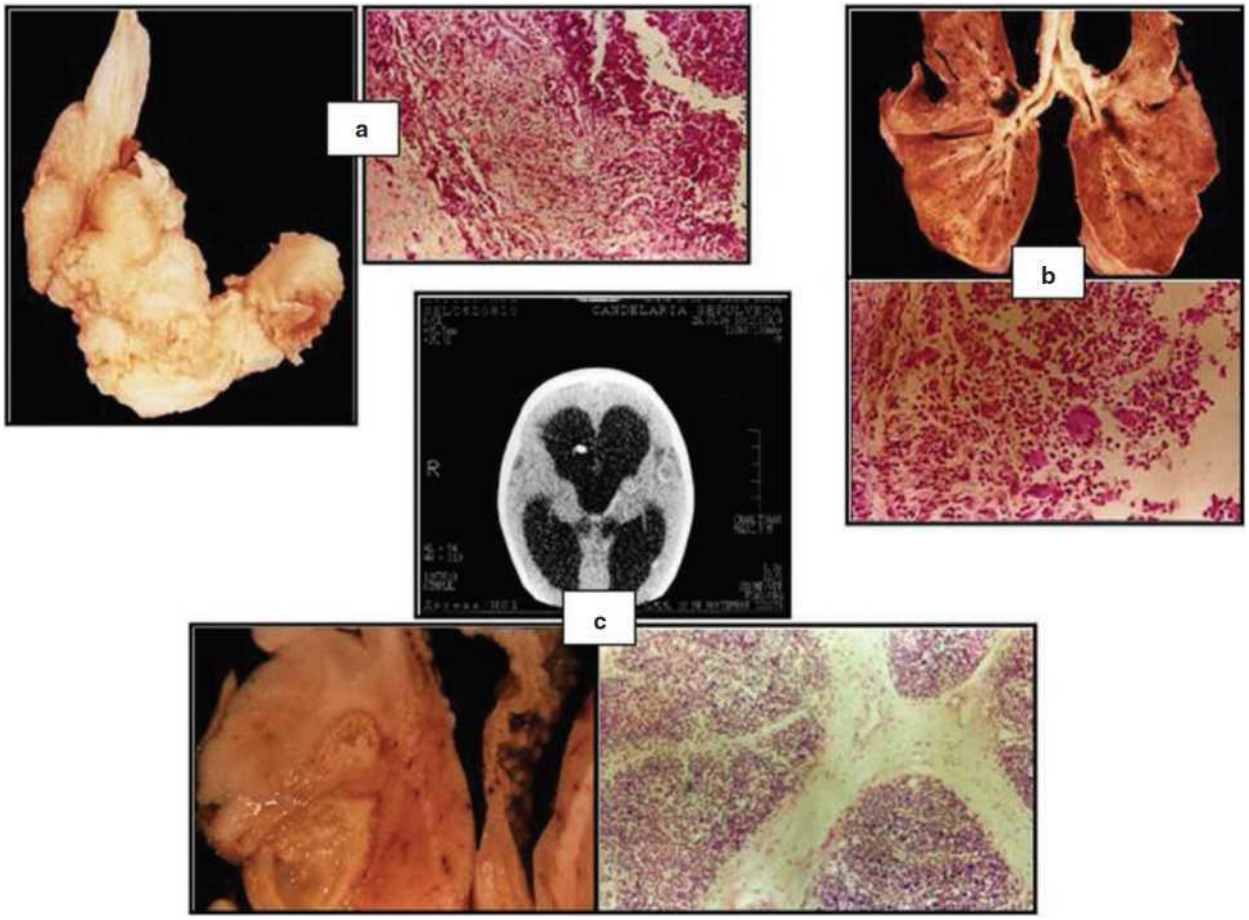


Fig. 31-3. Constatările anatomopatologice complementare ale acestei figuri, prin care s-a stabilit diagnosticul de sindrom Nezelof, arată un timus mai mic de 1 g, cu absența corpusculilor Hassall *(a),* ambii plămâni cu hemoragii și microabcese în tot parenchimul *(b),* precum și abcese

cerebrale extinse, toate în comorbiditate direct implicată în decesul acestui pacient.

RĂCEALĂ COMUNĂ

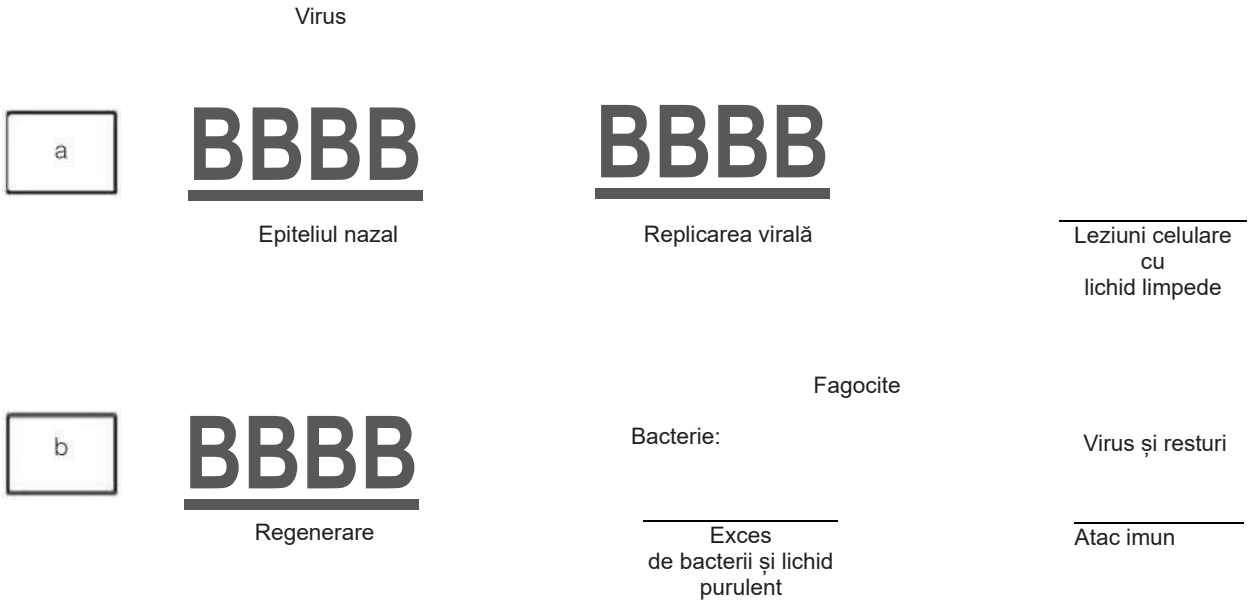


Fig. 31-4. Răceală comună.

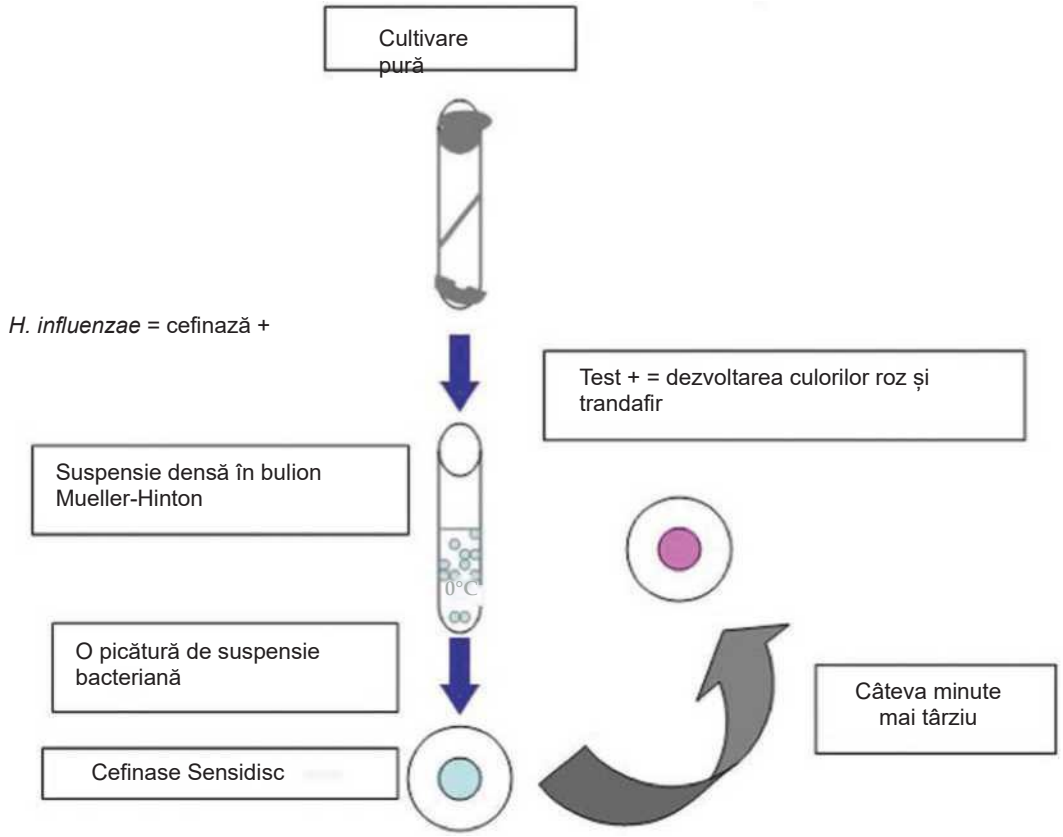

Cultivare pură
H. influenzae = cefinază +
Test + = dezvoltarea culorilor roz și trandafir
Suspensie densă în bulion Mueller-Hinton
0°C
O picătură de suspensie bacteriană
Câteva minute mai târziu
Cefinase Sensidisc

Fig. 31-5. Tulpini rezistente la beta-lactamice.

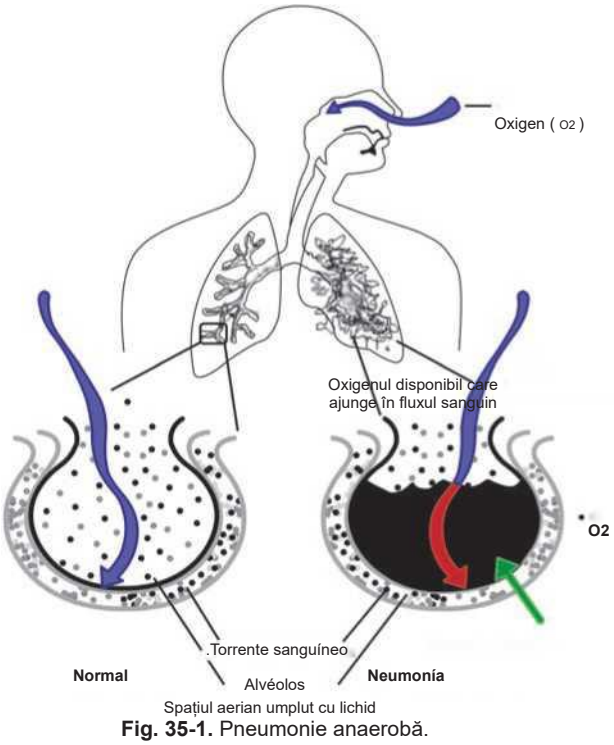


Fig. 35-1. Pneumonie anaerobă.

Fig. 40-1. Exantem multiform la un pacient cu antecedente de *pneumonie cu Mycoplasma pneumoniae.*

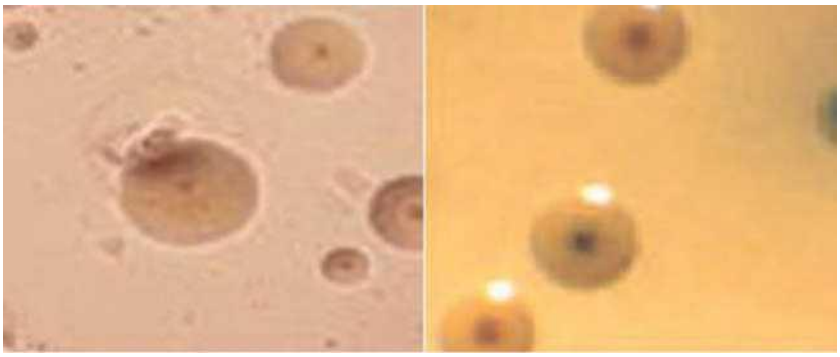


Fig. 40-2. Morfologia coloniilor de *M. pneumoniae* a fost descrisă ca fiind de tip „ou prăjit”, datorită centrului său dens cu depresiune în interiorul agarului, care este înconjurat de o zonă circulară cu densitate mai mică.

Fig. 40-3. Test EIA simplu cu membrană pentru detectarea calitativă a anticorpilor IgM îndreptați împotriva *Mycoplasma pneumoniae* în serul uman.

Fig. 40-5. Kit Bio-Rad PLATELIA pentru detectarea IgM la *Myco - plasma pneumoniae* .

Fig. 40-4. Test de aglutinare a particulelor pentru detectarea anticorpilor împotriva *Mycoplasma pneumoniae.*

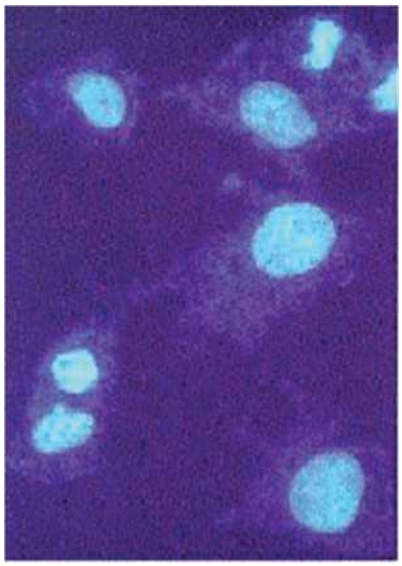


Fig. 40-6. Kit pentru detectarea *M. pneumoniae* prin PCR și - amplificare PCR.

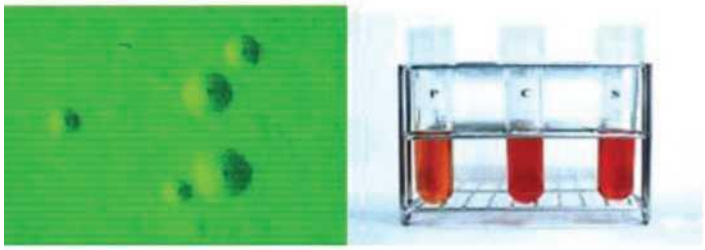


Fig. 40-7. Cultivo de *M. pneumoniae.*

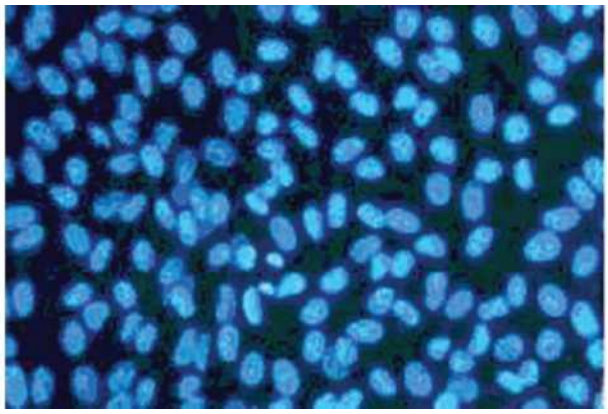


Fig. 40-8. Coloración Hoechst.

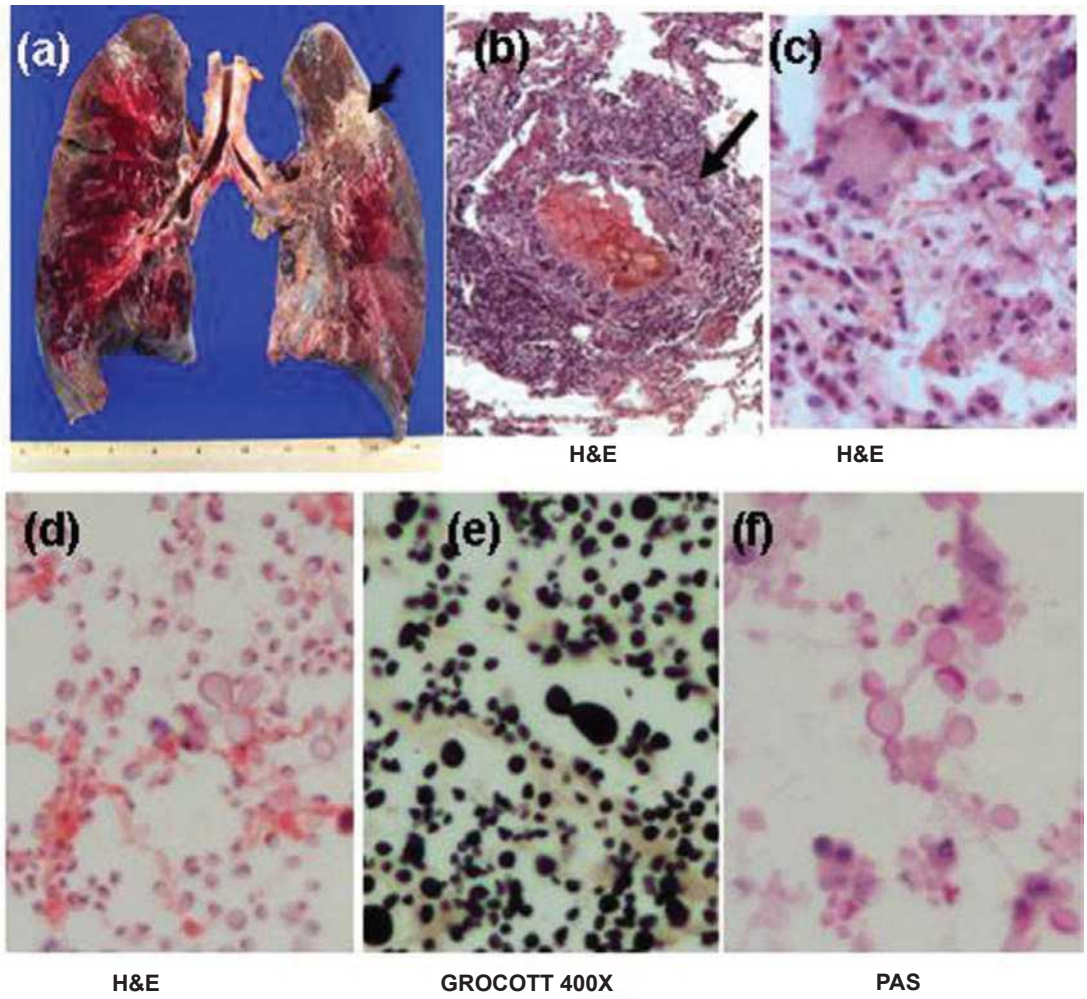


Fig. 46-4. *a)* Neumonía de focos múltiples con consolidación granulomatosa en el lóbulo superior izquierdo en un niño con sida. *b)* La tinción de hematoxilina y eosina (100x) muestra un granuloma con necrosis central rodeada de células gigantes multinucleadas *(flecha). c)* La misma imagen a 400x. *d, e* y *f)* Fue posible demostrar criptococos gemando en diversas tinciones histológicas a 400x. (Fotografías cortesía del Dr. Ángel Zavala Pompa, jefe del Departamento de Anatomía Patológica de la UMAE, Hospital de Especialidades núm. 25, IMSS.)

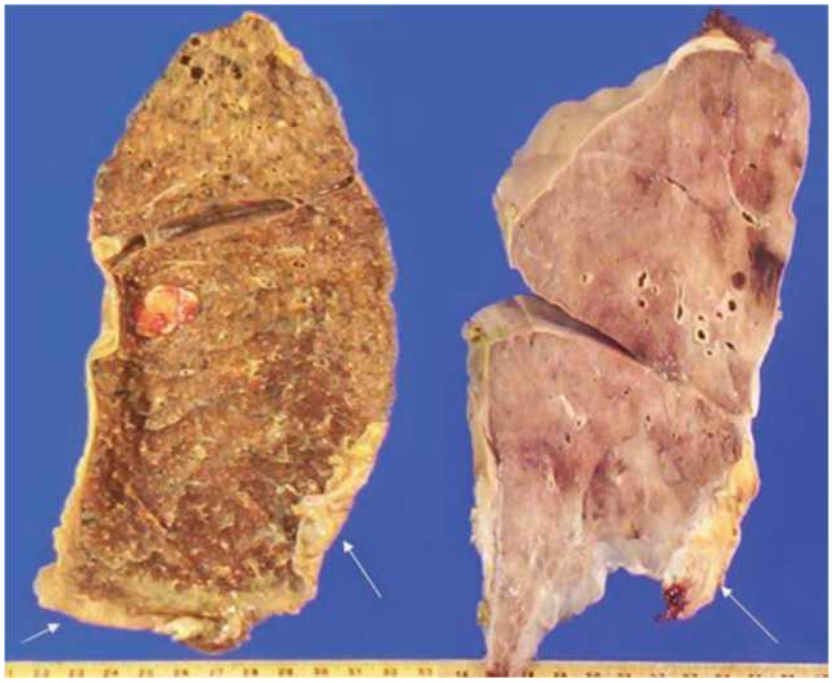


Fig. 47-3. Două imagini macroscopice ale plămânilor cu îngroșare pleurală predominant bazală (săgeți), cu aderențe interlobare și focare de consolidare pneumonică.

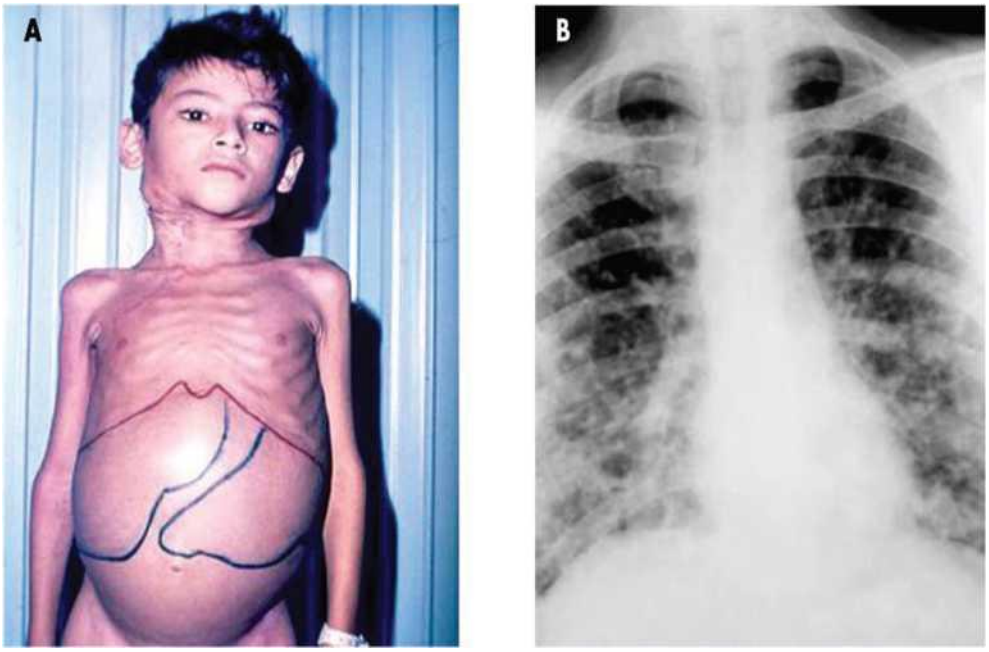


Fig. 48-1. Histoplasmoză. A) Hepatosplenomegalie cu noduli limfatici și ulcere în regiunile inghinală și cervicală la un copil cu histoplasmoză fulminantă. B) Radiografia toracică arată infiltrate inflamatorii bilaterale cu predominanță bazală.

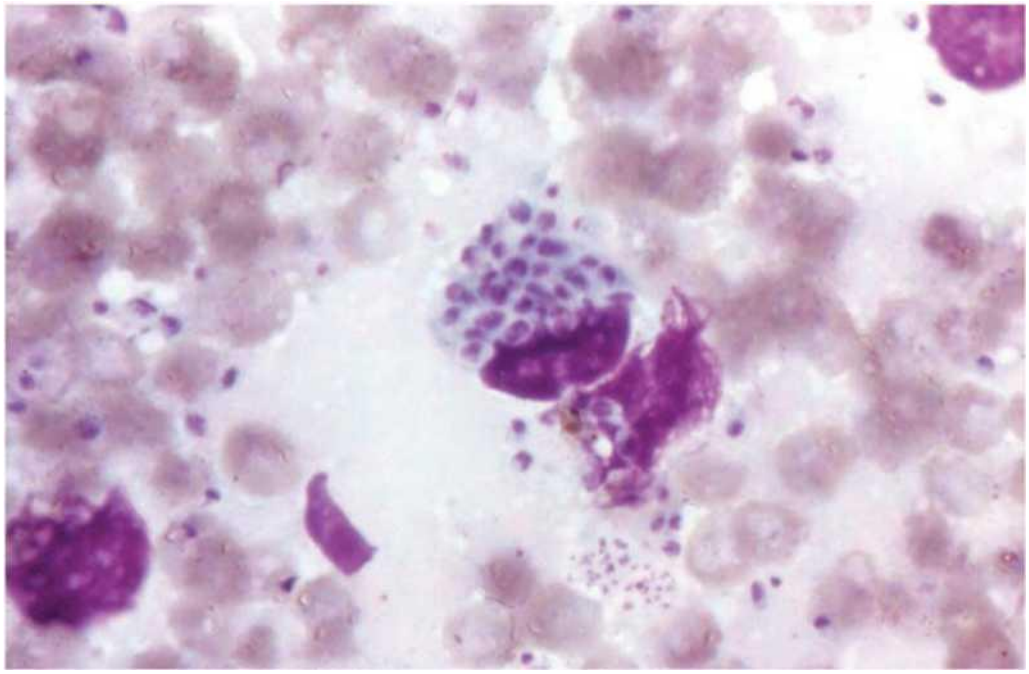


Fig. 48-2. Froti de măduvă osoasă care prezintă prezența abundentă de drojdie *H. capsulatum* în interiorul și exteriorul macrofagelor. Colorație Giemsa (100x).

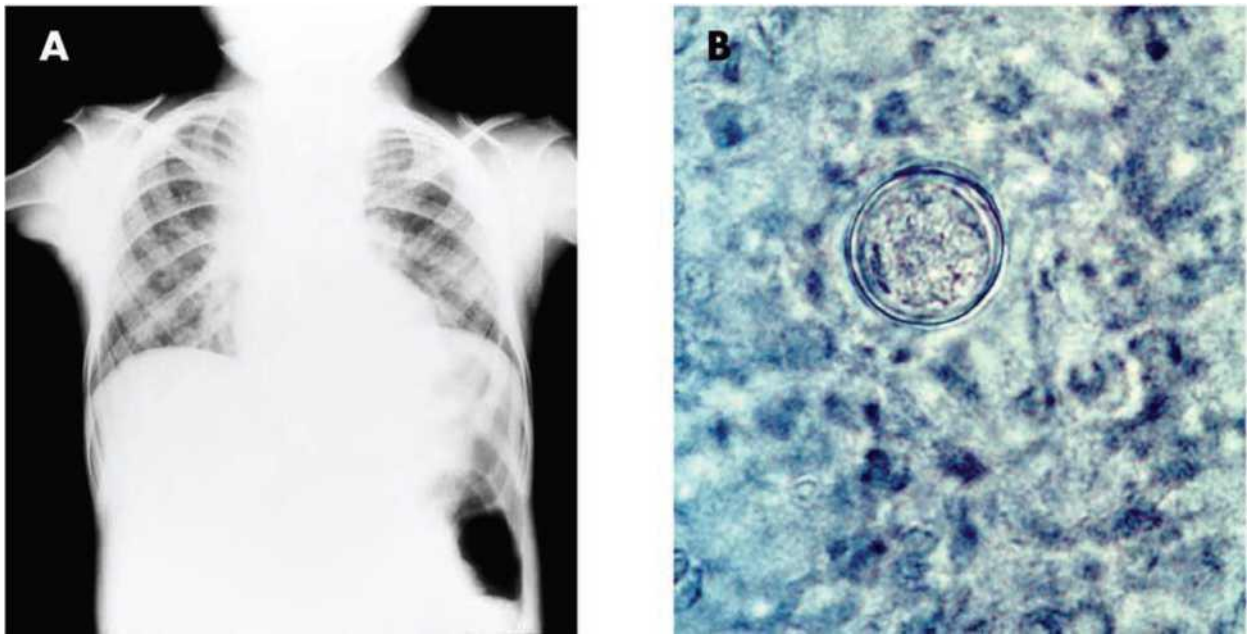


Fig. 48-3. Coccidioidomicoză. A) Radiografie toracică care prezintă infiltrat inflamator bilateral difuz, în unele zone de natură miliară și contrast parahilar. B) Examinarea directă a sputei tratate cu hidroxid de potasiu (KOH) 15%, care prezintă o sferulă matură de *C. immitis* cu endospori interni.

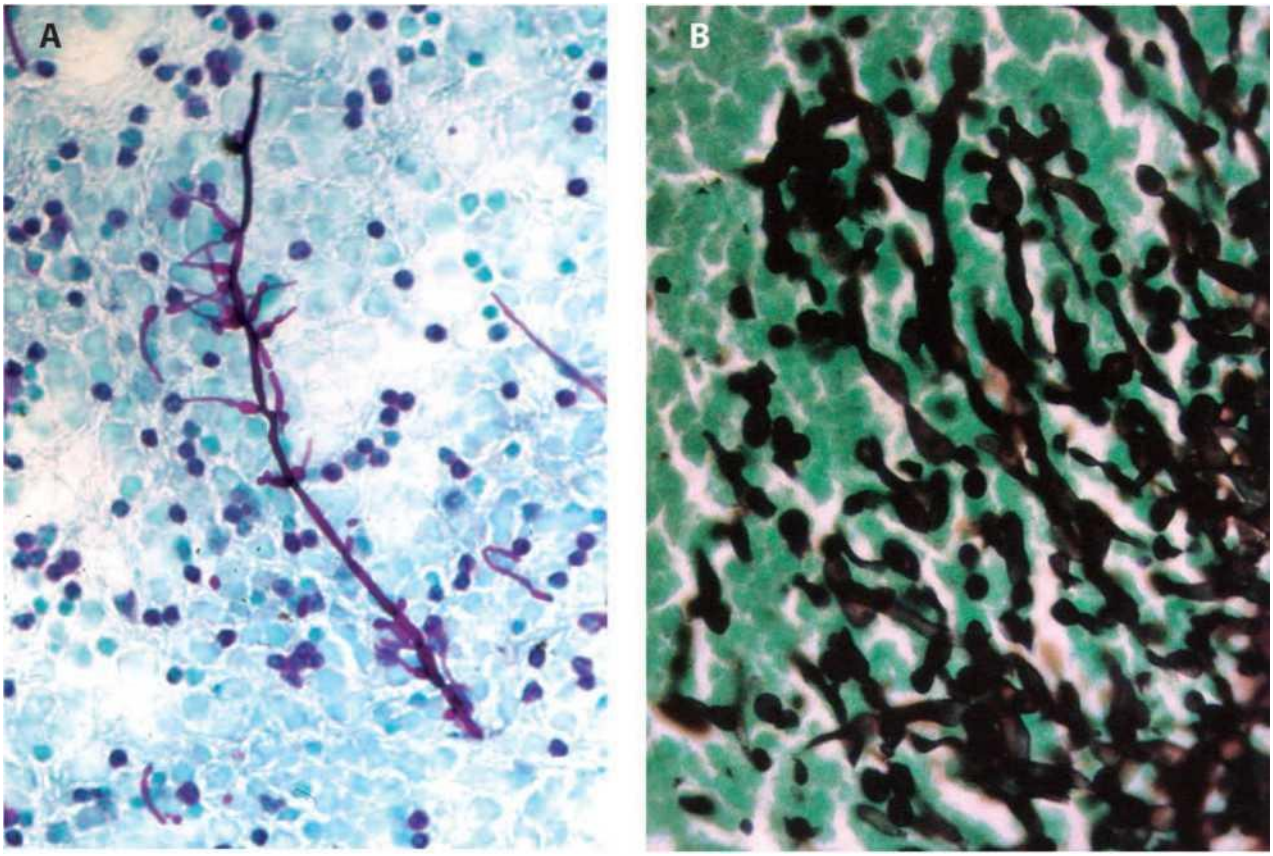


Fig. 48-4. Candidoză. A) Frotiu de spută de la un pacient cu candidoză pulmonară, colorat cu PAS, care prezintă pseudohife și levuri de *C. albicans.* B) Secțiune histologică colorată cu Gomori-Grocott, care prezintă pseudohife abundente și unele levuri.

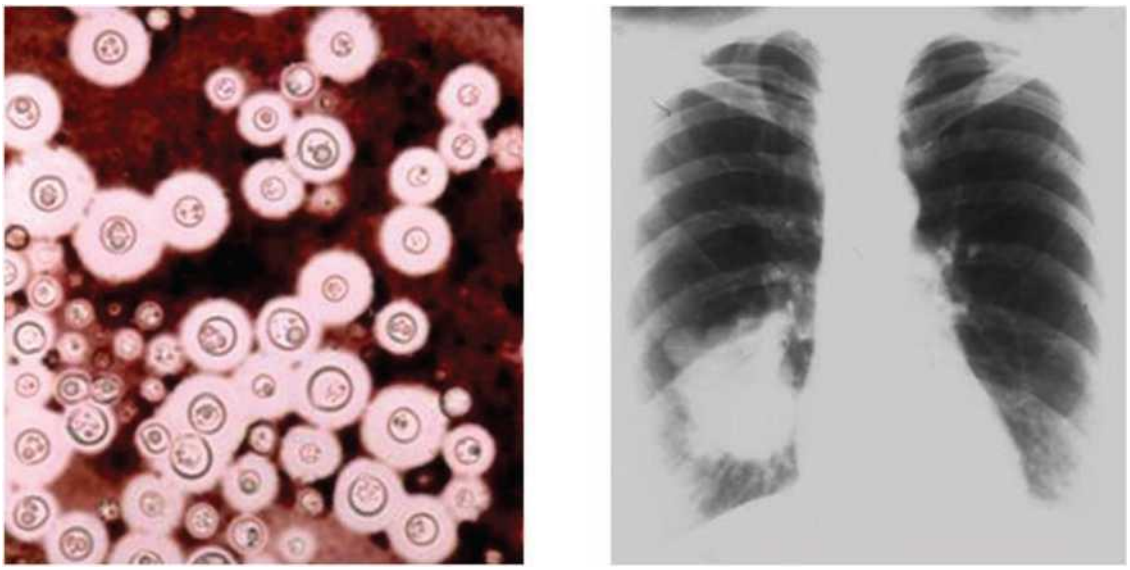


Fig. 48-5. Criptococoză. A) Examinarea directă a lichidului cefalorahidian (LCR) contrastat cu cerneală indiană, evidențiind abundente levuri încapsulate de *C. neoformans.* B) Radiografie toracică cu infiltrate inflamatorii bazale și o masă pseudotumorală (criptococom) în lobul inferior drept.

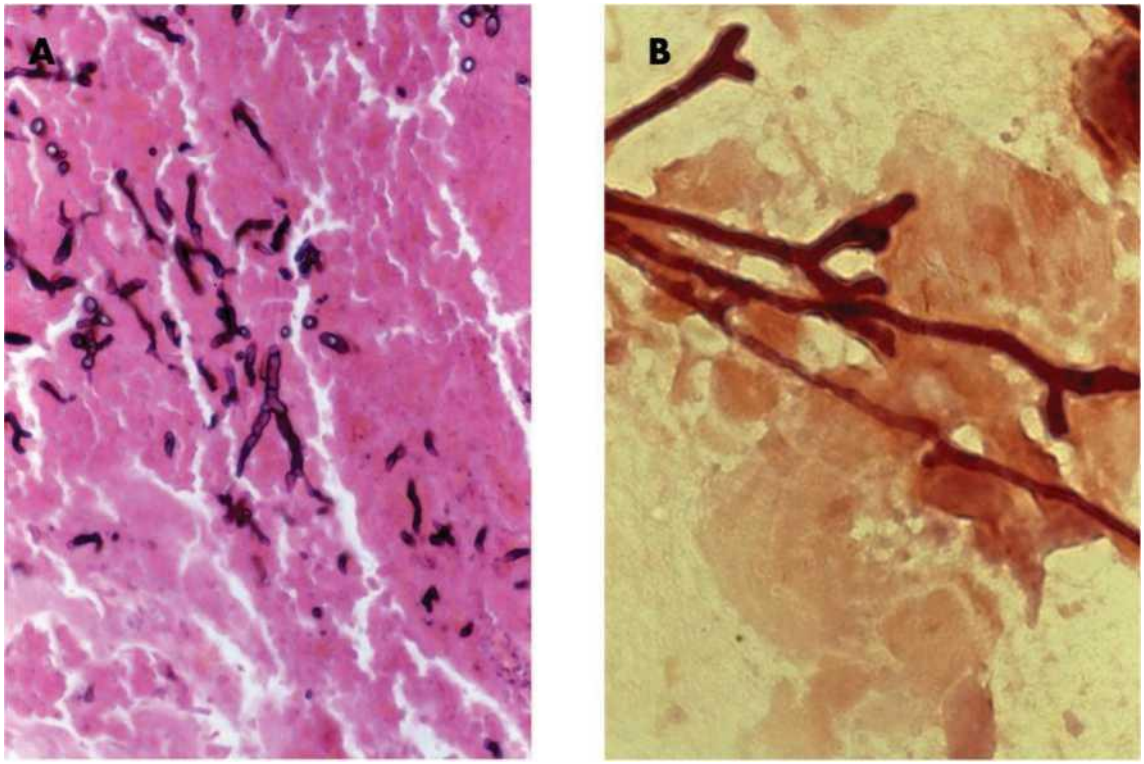


Fig. 48-6. Aspergiloză. Studiu histopatologic al țesutului infectat cu *Aspergillus fumigatus,* prezentând hife și fragmente de hife dihotomizate. Colorație Gomori-Grocott. A) 40x; B) 100x.

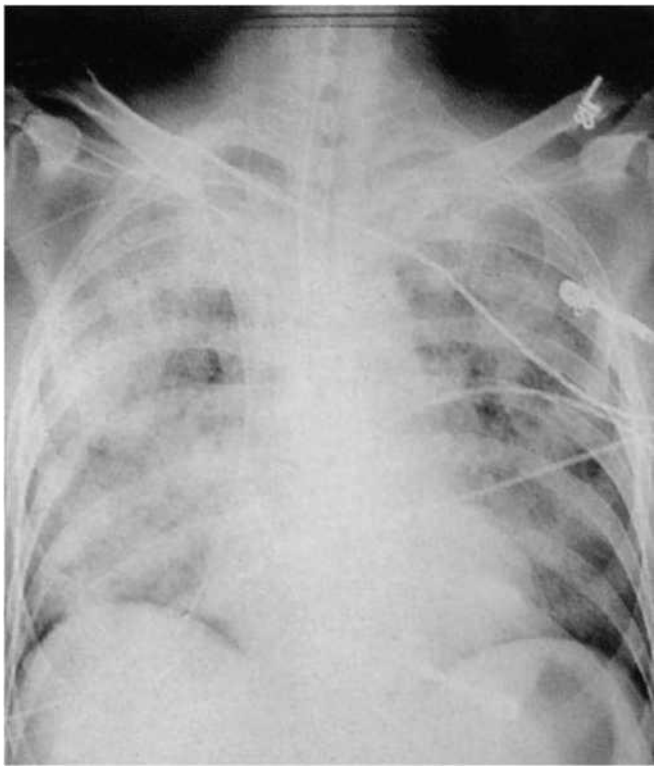


Fig. 48-7. Pneumocistoză. Radiografie toracică antero-postergografică care prezintă infiltrate inflamatorii bilaterale și noduli într-un caz sever. (Prin amabilitatea Dr. Rubén López Benítez.)

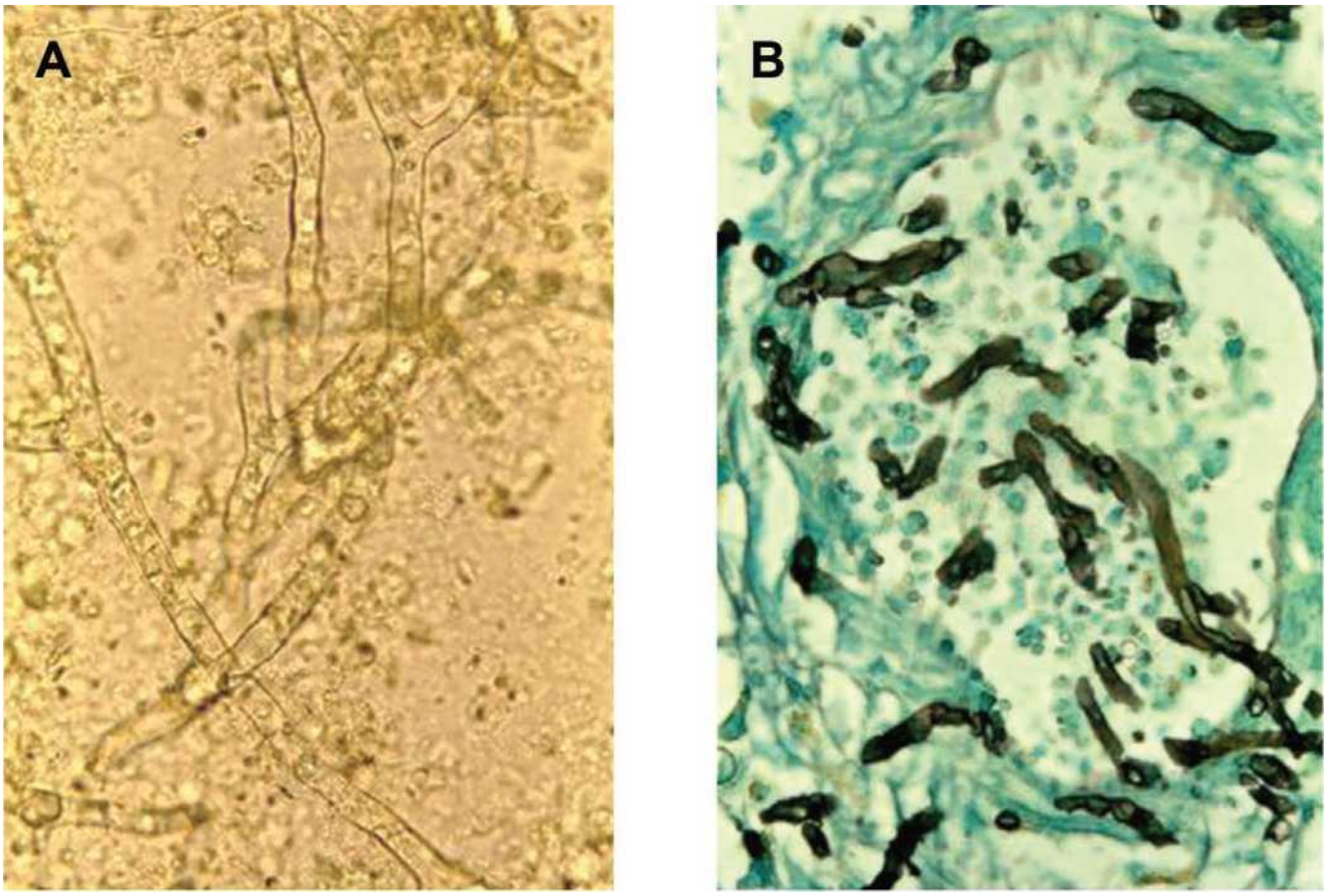


Fig. 48-8. Mucormicoză. A) Examinarea directă a exudatului nazal cu hidroxid de potasiu (KOH) 15%, evidențiind hife largi, neseptate, ramificate, cu diametru regulat. B) Secțiune histologică a unui caz de mucormicoză rinocerebrală, evidențiind filamente cu diametru neregulat situate în principal într-o arteriolă. Colorație Gomori-Grocott.

Fig. 51-1. Hemocultură și cultură din spută; au fost *raportate rezultate pozitive pentru Brucella abortus* .

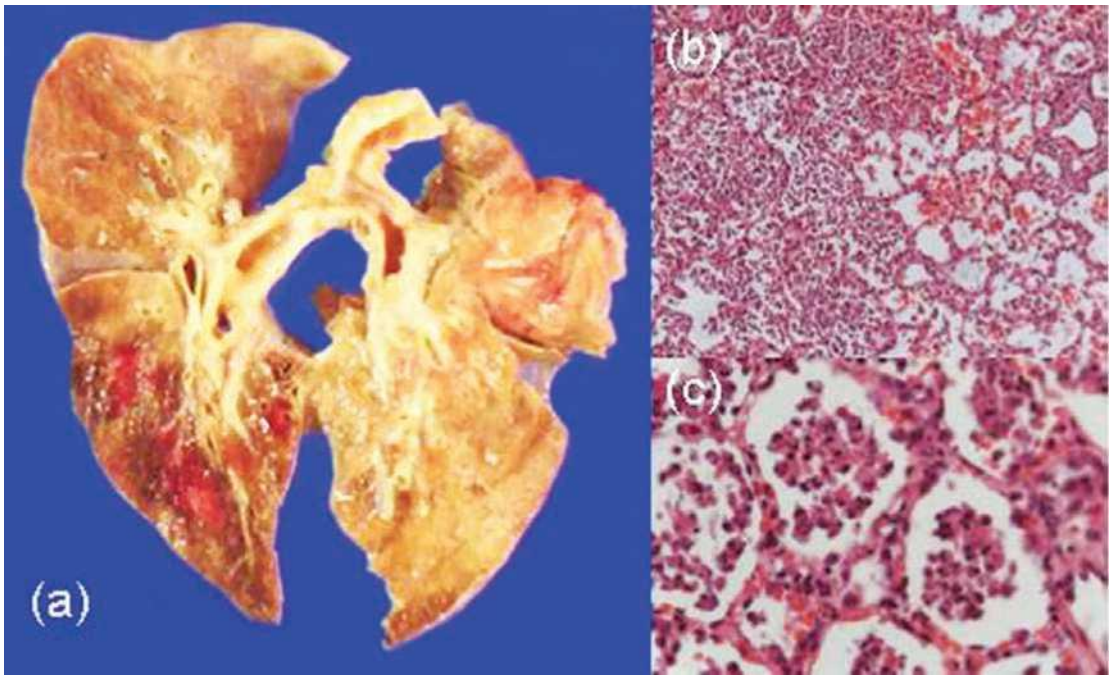


Fig. 57-3. Pneumonie la un nou-născut care prezintă mai multe focare pneumonice în faza de hepatizare gri *(a),* cu alveole ocupate de piocite colorate cu hematoxilină și eozină (H&E). 50x (*b*) și 100x (*c*).

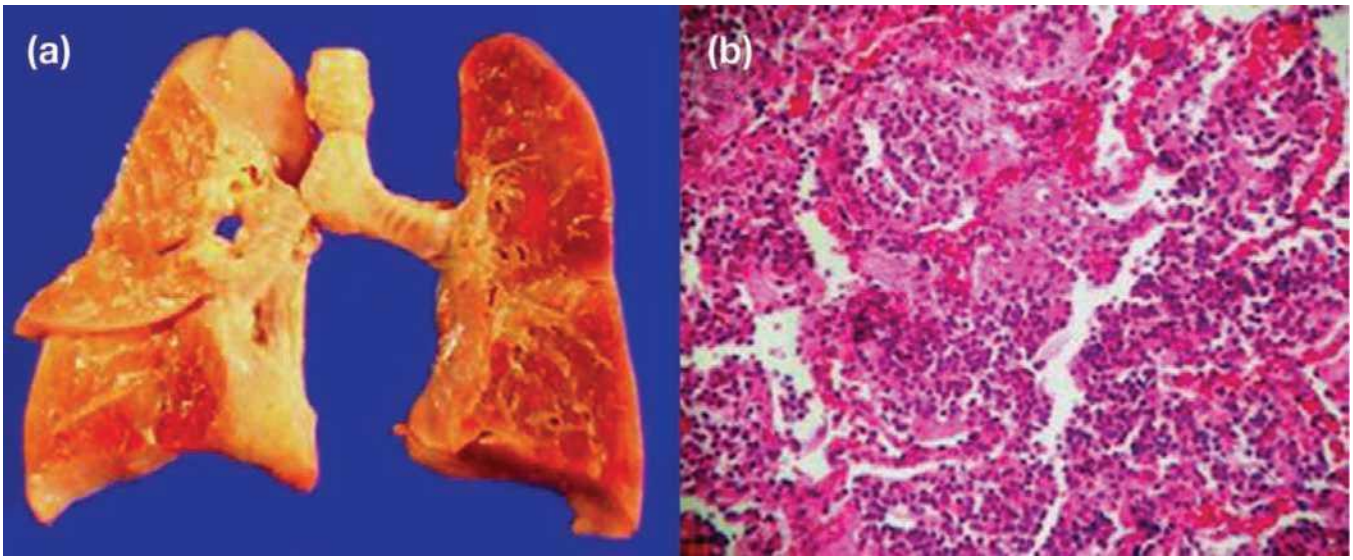


Fig. 57-4. Pneumonie cu consolidare universală a plămânului stâng și a bazei plămânului drept la un nou-născut (*a*). Parenchimul pulmonar prezintă alveole inundate de exudat leucocitar, edem și resturi celulare. H&E, 100x (*b*).

Fig. 61-1. Colorație Gram care prezintă diplococi gram-negativi și neutrofile intracelulare .

Fig. 61-2. Cultura de *N. gonorrhoeae.* Caracteristicile coloniei *:* netedă, mucoasă, pigmentare roz-brună.

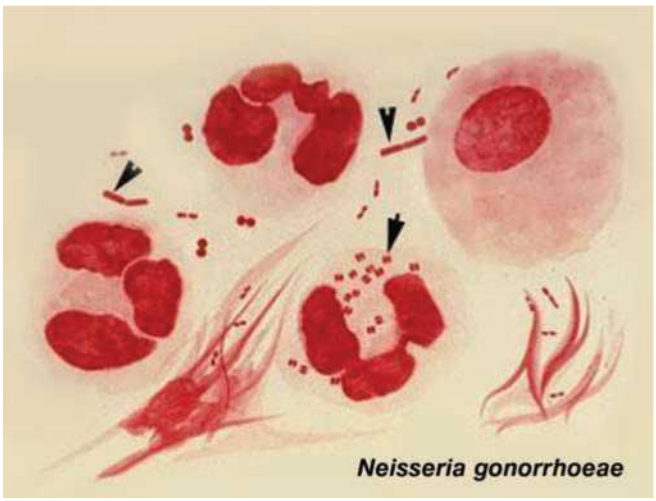


Fig. 61-3. Microscopie electronică: Coci Gram-negativi grupați în perechi, imobili, cu capsulă și pili.

Fig. 67-1. Colorație Gram a unui leucocit cu cocobacili gram-pozitivi intracelulari (mărire 100x).

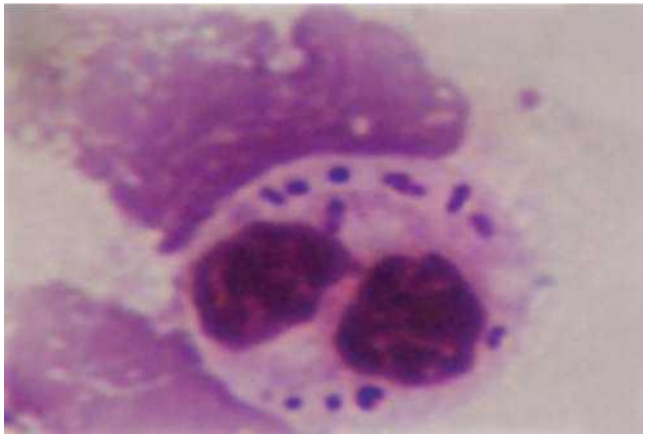


Fig. 67-2. Colorație Wright pentru răspândirea nazală; se observă bacili intracelulari (mărire 100x).

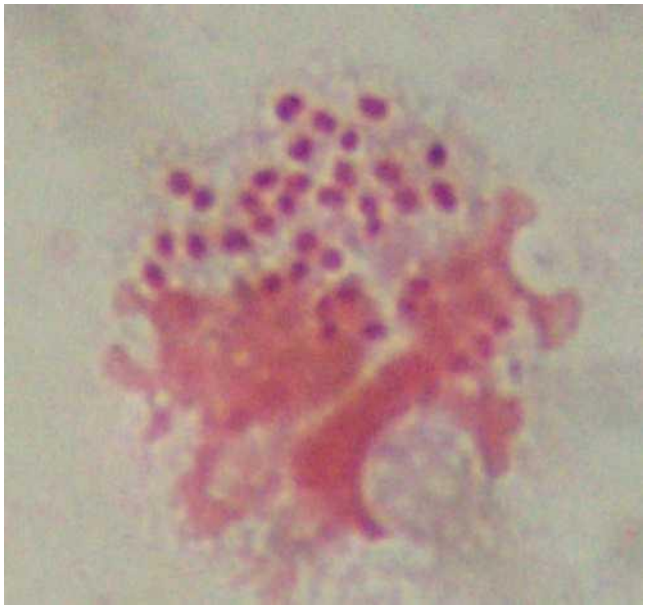


Fig. 67-3. Colorație Gram a frotiului nazal; se observă neoplasme

7-23) intracelulare (mărire 100x).

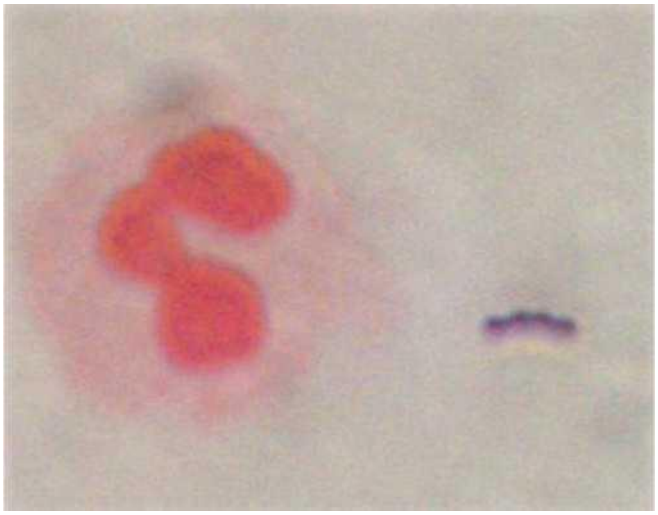


Fig. 67-4. Colorație Gram a frotiului nazal; se observă un leucocit cu un lanț de coci gram-pozitivi (mărire 100x).

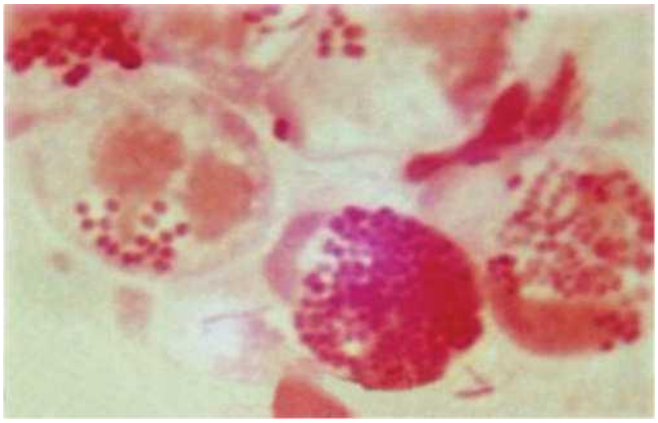
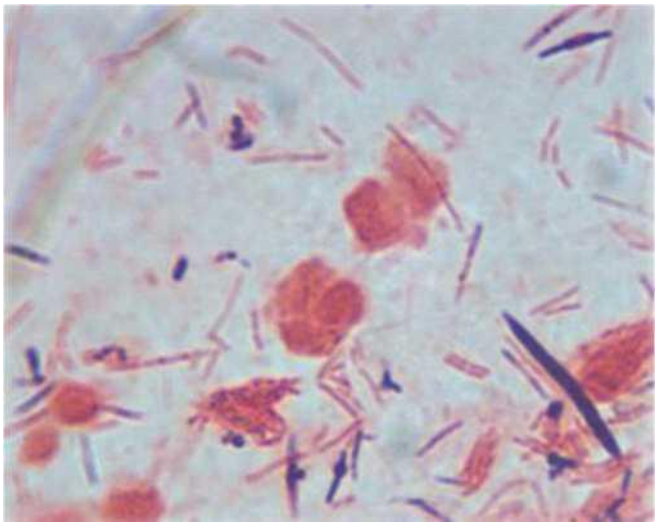


Fig. 67-5. Colorație Gram a frotiului nazal; se observă neoplasme intracelulare (mărire 100x).



ATLAS DE MACROSCOPIA RESPIRATORIA (Figs. 67 a 67-23)

Fig. 67-6. Coloración Gram a frotiu de spută în care se observă bacili gram-pozitivi și gram-negativi caracteristici anaerobilor, împreună cu unele leucocite (mărire 100x).

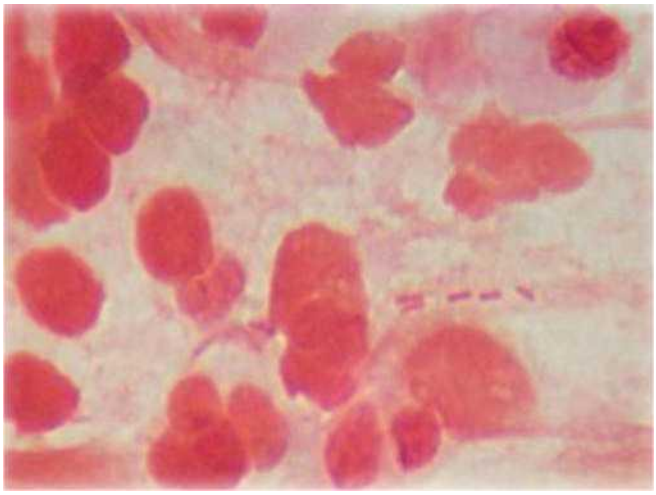


Fig. 67-7. Prezența cocobacililor gram-negativi sugerează prezența *Haemophilus influenzae.*

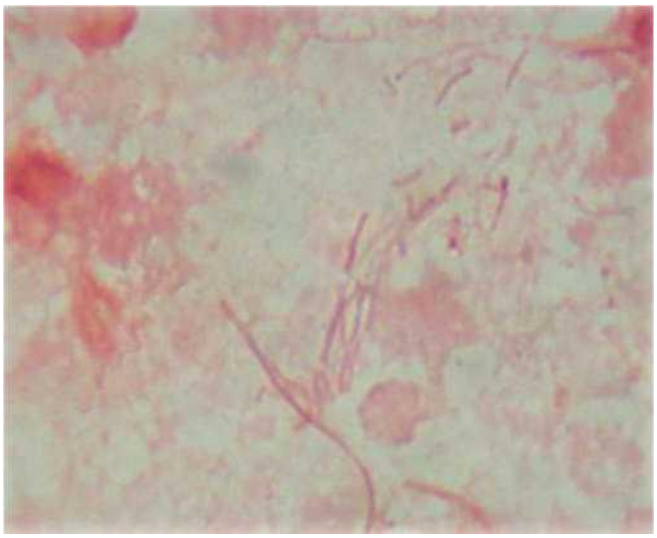


Fig. 67-8. Colorație Gram a frotiului de secreții auriculare; se observă bacili gram-negativi pleomorfi compatibili cu anaerobii (mărire 100x).

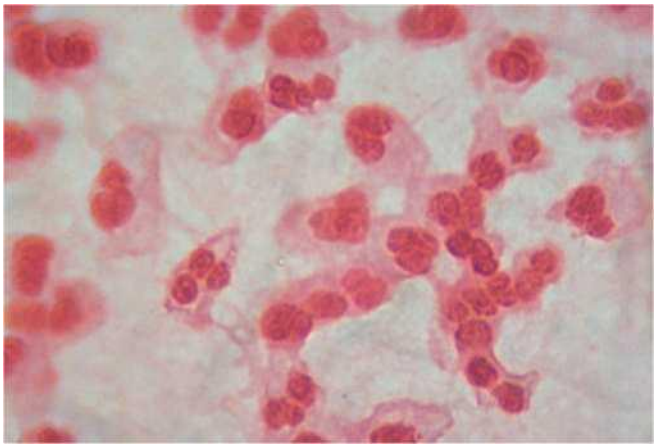


Fig. 67-9. Probe de lavaj bronhoalveolar. Nu se observă bacterii și se presupune prezența virusurilor respiratorii.

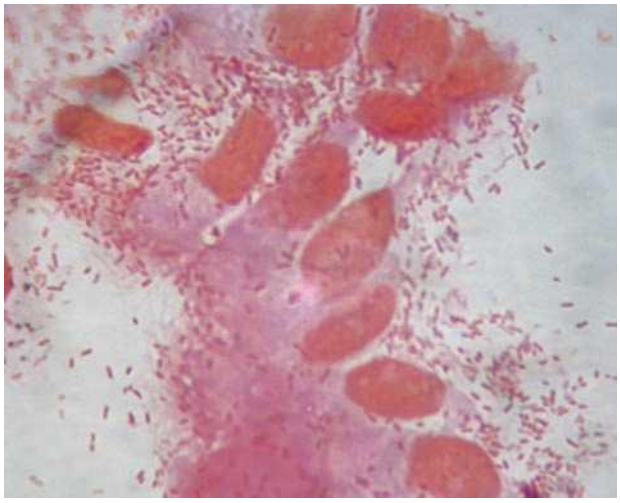


Fig. 67-10. Lavaj bronhoalveolar; se observă celule ciliate cu un număr mare de bacili gram-negativi.

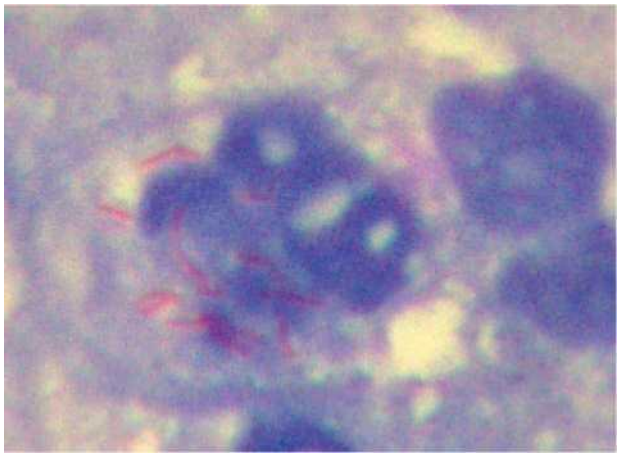


Fig. 67-11. Colorație Zhiel-Neelsen a frotiului de lavaj bronhoalveolar; se observă bacili acido-alcoolici intracelulari (mărire 100x).

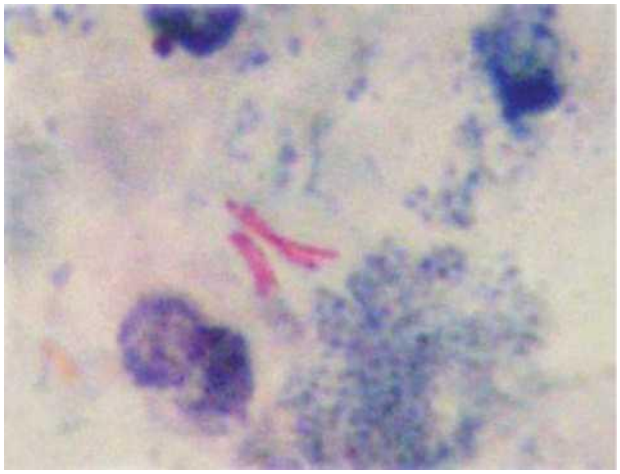


Fig. 67-12. Colorație Zhiel-Neelsen a frotiului de lavaj bronhoalveolar; se observă bacili acido-rezistenți (mărire 100x).

Fig. 67-13. Colorație Wright a frotiului faringian; se observă o spirochetă (mărire 100x).

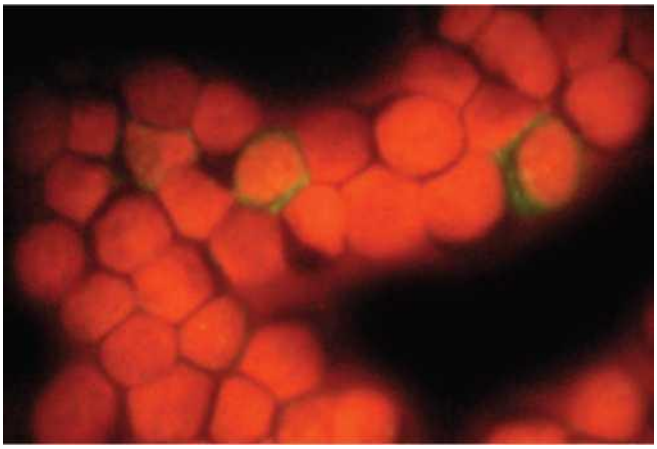


Fig. 67-14. Tehnica de imunofluorescență, prin care se caută celule infectate cu virusuri; când acestea intră în celulă, își lasă învelișul exterior la exterior.

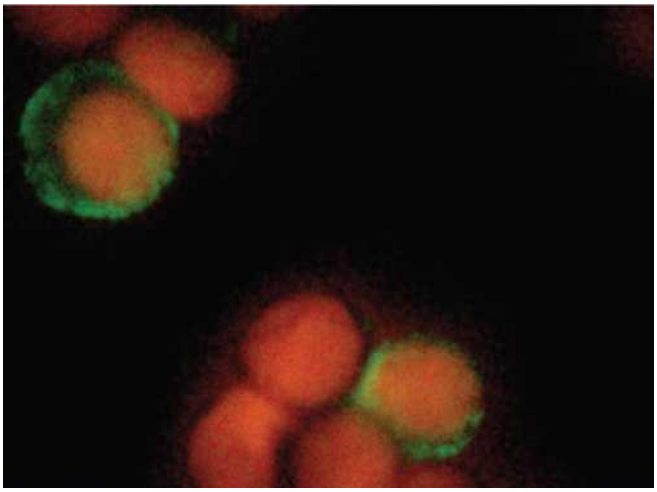


Fig. 67-15. Anticorpii specifici împotriva învelișului extern al virusului conțin fluoresceină; atunci când se leagă, dezvăluie celulele infectate.

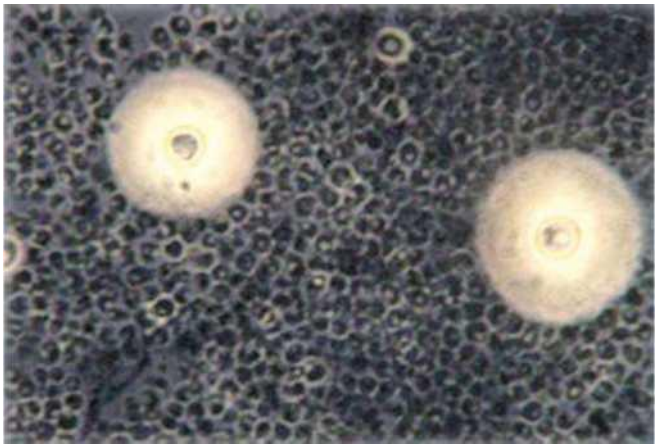


Fig. 67-16. Colorare inversă cu cerneală indiană a lavajului bronhoalveolar; *se observă drojdii încapsulate de Cryptococcus neoformans* (mărire de 40x) .

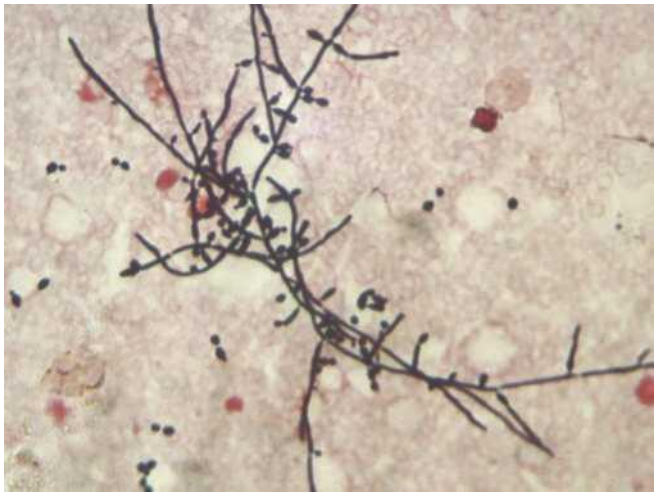


Fig. 67-17. Pseudomicelii, posibil de *Candida albicans,* în lavajul bronhoalveolar.

Fig. 67-18. Colorație Wright a răspândirii nazale; se observă un macrofag multivacuolizat deplasându-se spre o drojdie (mărire 100x).

Fig. 67-19. Coloraţie Wright a răspândirii nazale; se observă o levură intracelulară (mărire 100x).

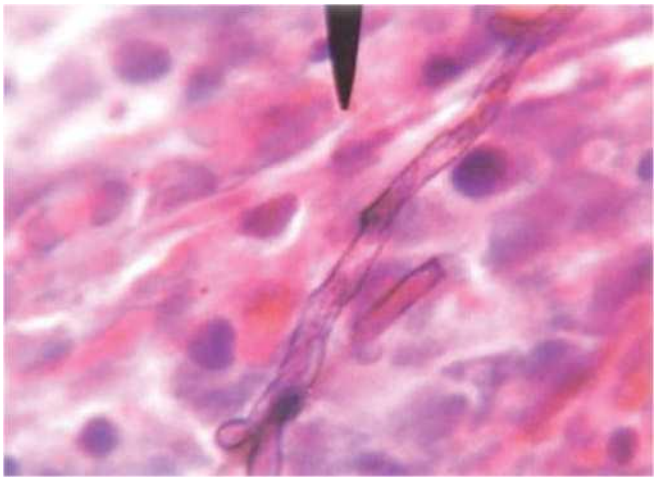


Fig. 67-20. Coloraţie PAS a frotiului de spălări bronşice velolare; se observă micelii aseptaţi (mărire 100x).

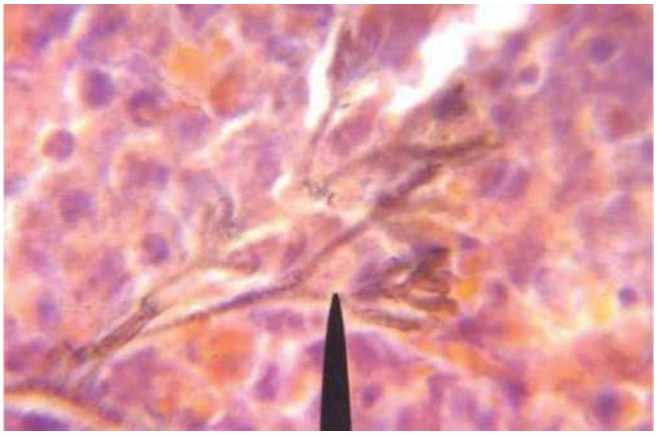


Fig. 67-21. Coloraţie PAS a lavajului bronhoalveolar; se observă miceliu aseptat, posibil de *Aspergillus* (mărire 100x) .

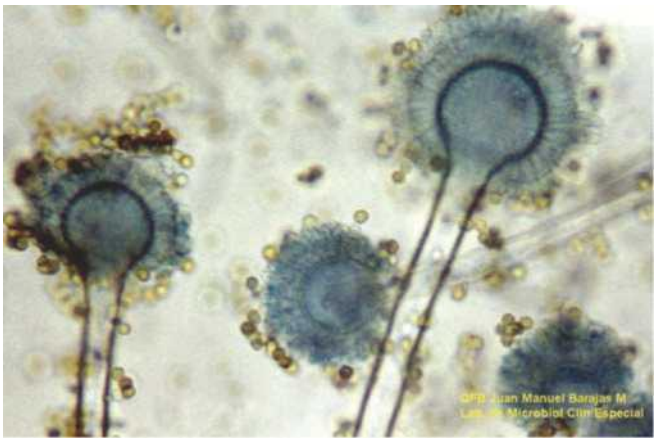


Fig. 67-22. *Aspergillus fumigatus;* observarea unei culturi de 12 zile din lavaj bronhoalveolar (mărire de 40x).

Fig. 67-23. *Aspergillus niger.* Sporangii translucide caracteristice ; cultură de opt zile a lavajului bronhoalveolar.

ATLAS DE BACTERIOLOGIE RESPIRATORIE (Fig. 67-24 până la 67-47)

Fig. 67-24. Mediu de transport Amies cu cărbune și tampon cu dacron, utilizat pentru prelevarea de probe nazale, otice și faringiene ; permite bacteriilor să rămână viabile până la 24 de ore.

Fig. 67-25. Trapă Mueller pentru lavaj bronhoalveolar și colectarea de sânge prin lavaj gastric.

Fig. 67-26. Semănarea probei în medii selective și îmbogățite permite cultivarea exclusivă a agentului patogen sau oportunist dorit.

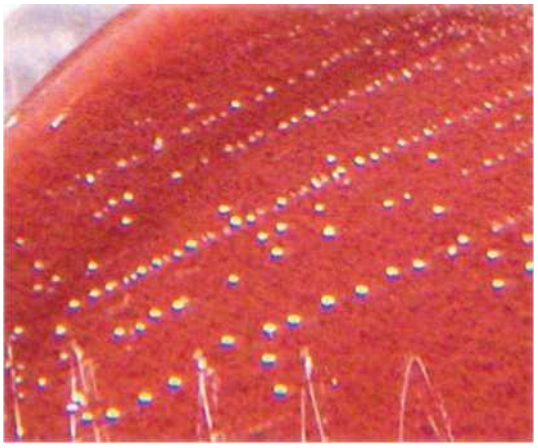


Fig. 67-27. Cultură pură de *Haemophilus influenzae,* crescută pe agar cu sânge și ciocolată îmbogățit după 24 de ore de incubare într-o $_{\text{atmosferă cu 5\% CO2}}$.

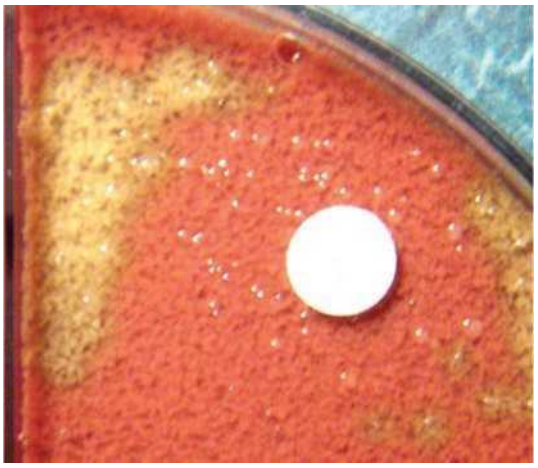


Fig. 67-28. Utilizarea discurilor cu agenți selectivi pentru creștere permite obținerea de culturi pure pentru identificare imediată (agar cu ciocolată în sânge cu disc de bacitracină pentru izolarea selectivă a *H. influenzae).*

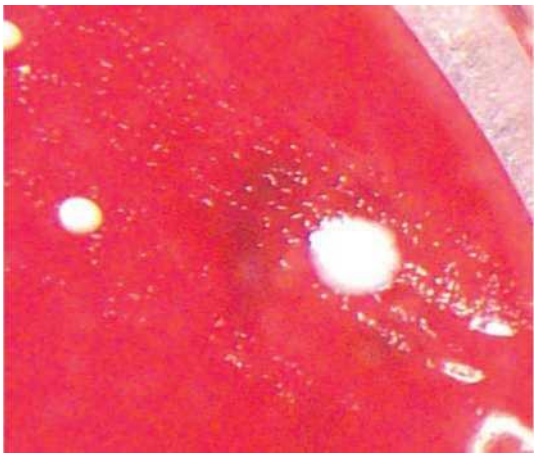


Fig. 67-29. În unele cazuri, microorganismul cultivat este atât de evident încât identificarea este evidentă (satelitism natural al *H. influenzae* cu *Staphylococcus* spp pe agar cu sânge).

Fig. 67-30. Cultură de *Haemophilus influenzae și Staphylococcus aureus;* creștere satelit pe agar ciocolată îmbogățit după 24 de ore de incubare într-o $_{\text{atmosferă cu 5\% CO2}}$.

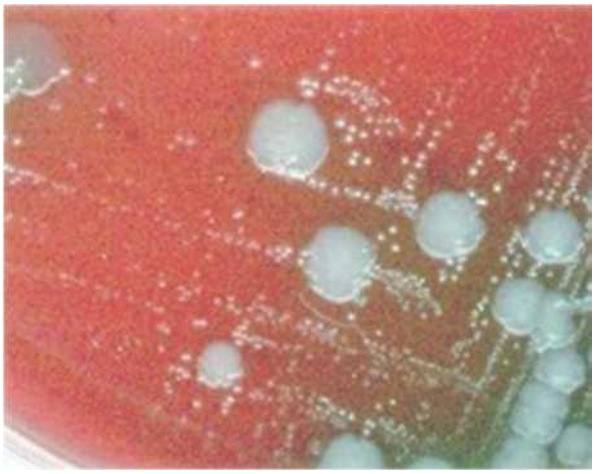


Fig. 67-31. Culturi de *Haemophilus influenzae și Staphylococcus aureus ,* crescute în strat satelit pe agar-sânge îmbogățit după 24 de ore de incubare într-o atmosferă cu 5% $_{\text{CO2}}$.

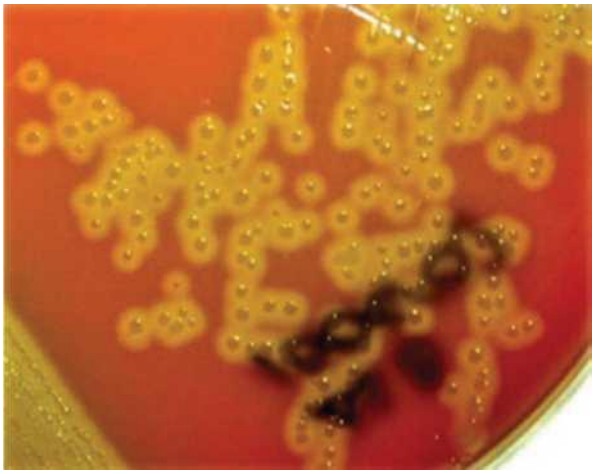


Fig. 67-32. Cultură *de Streptococcus pneumoniae* în cultură pură și încapsulată, crescută pe agar-sânge îmbogățit după 24 de ore de incubare într-o atmosferă cu 5% $_{\text{CO2}}$.

Fig. 67-33. *Streptococcus pneumoniae* prezintă sensibilitate la optochină; aceasta este pozitivă atunci când se observă inhibiție în jurul discului.

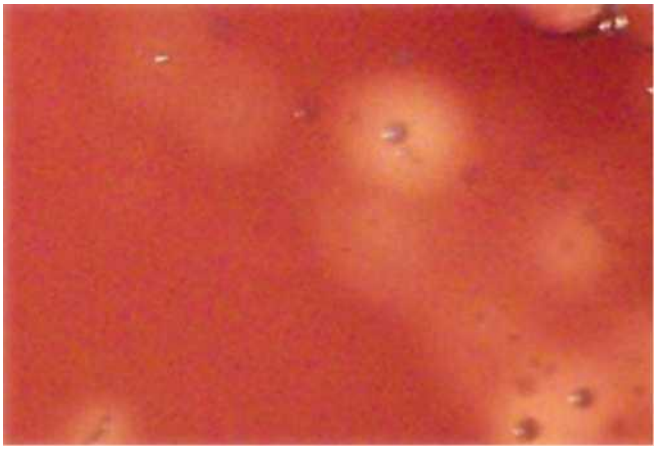


Fig. 67-36. Cultură de Streptococcus pyogenes , crescută pe agar-sânge îmbogățit după 24 de ore de incubare într-o atmosferă cu 5% CO_2 .

Fig. 67-34. Antibiogramă pentru *Streptococcus pneumoniae* efectuată folosind tehnica Etest; se evaluează sensibilitatea la penicilină și la alte antibiotice alternative, cum ar fi eritromicina.

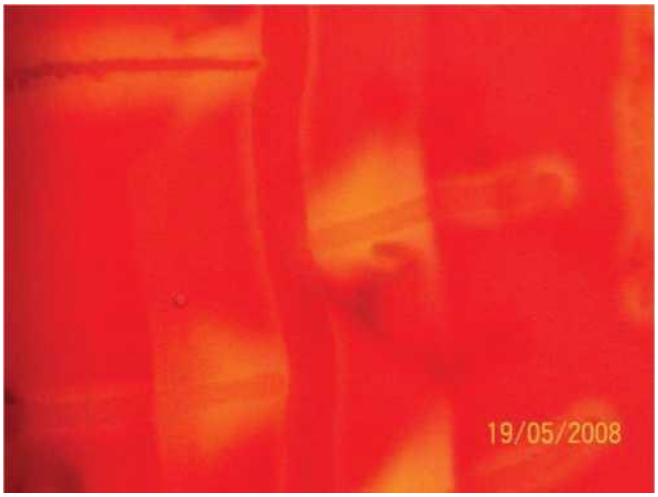


Fig. 67-37. Testul CAMP, prezumtiv pentru diferențierea *Streptococcus agalactia.*

Fig. 67-35. Cultură pură de *Streptococcus pyogenes,* crescută pe agar-sânge îmbogățit după 24 de ore de incubare într-o atmosferă cu 5 % CO_2 .

Fig. 67-38. Testarea sensibilității la bacitracină este un test prezumtiv pentru identificarea *Streptococcus pyogenes.*

Fig. 67-39. Identificarea *S. pyogenes,* la fel ca a restului streptococilor β-hemolitici, se face prin serologie folosind anticorpi monoclonali.

Fig. 67-41. *Staphylococcus aureus* în cultură pură, crescut pe agar-sânge îmbogățit după 24 de ore de incubare într- o atmosferă cu 5 % CO_2 .

Fig. 67-40. Identificarea *Streptococcus pyogenes* se realizează prin coaglutinare cu particule de latex sau prin test ELISA rapid (strip); acesta din urmă este utilizat pentru diagnosticarea rapidă a *infecției cu Streptococcus pyogenes.*

Fig. 67-42. Detectarea enzimei coagulaze; este o determinare foarte fiabilă a *speciei de S. aureus*.

Fig. 67-43. *Candida albicans* (colonie albă mare); creștere pe agar ciocolată îmbogățit dintr-o probă de lavaj bronhoalveolar .

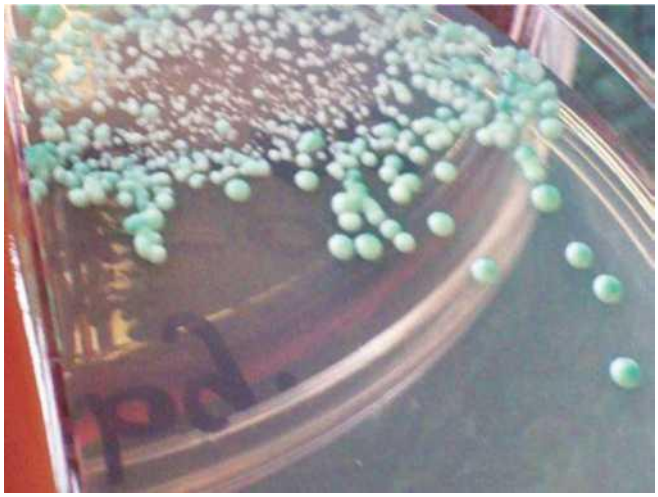


Fig. 67-44. *Candida albicans* (colonie albastră); creștere pe agar cromogenic dintr-o probă de lavaj bronhoalveolar.

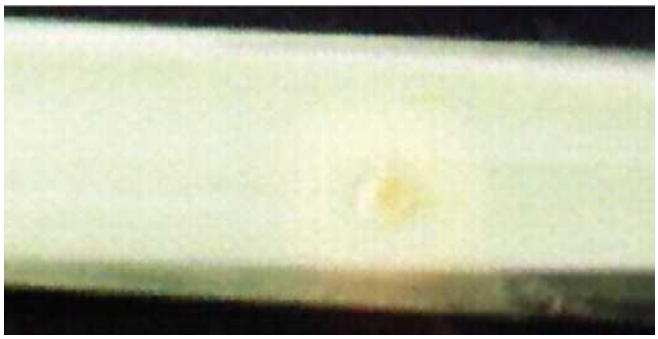


Fig. 67-45. Cultură Lowestein-Jensen după 14 zile de incubație ; se observă dezvoltarea unei singure colonii de micobacterii fără pigment.

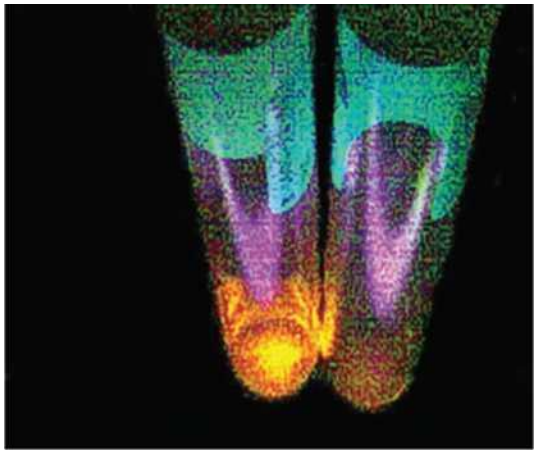


Fig. 67-46. Mediu Mealdelbrock 11 cu indicator fluorescent; mediul cu creștere pozitivă prezintă fluorescență sub lumină UV.

Fig. 67-47. *Nocardia brasilensis,* cultură pe agar Sabouraud.

ATLAS DE BACTERIOLOGIE RESPIRATORIE NOSOCOMIALĂ (Fig. 67-48 până la 67-55)

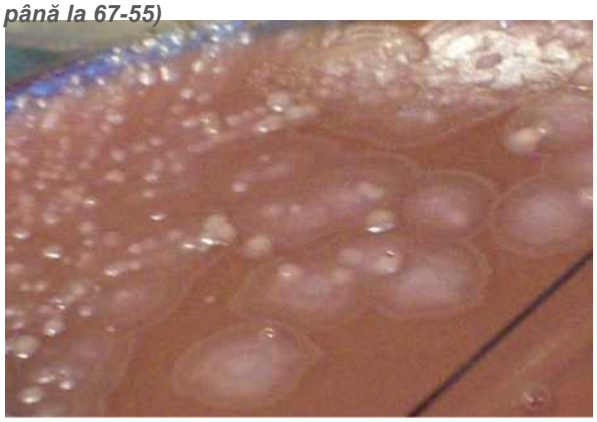


Fig. 67-48. Cultură din lavaj bronhoalveolar cu creștere de *Pseudomonas aeruginosa.*

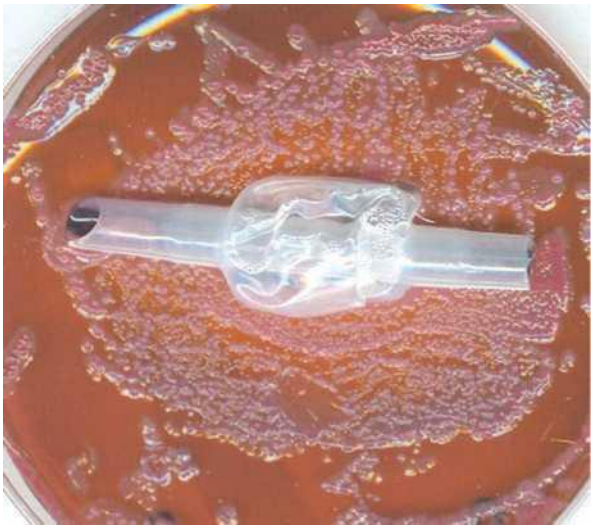


Fig. 67-49. Cultură în tub orotraheal cu creștere de *Pseudomonas - aeruginosa.*

Fig. 67-50. Identificarea prin utilizarea metabolică a substraturilor sau teste biochimice pentru detectarea *Klebsiella pneumoniae* .

Fig. 67-51. Identificarea bacteriilor de origine nosocomială se observă prin apariția tulpinilor multirezistente; fotografia prezintă o tulpină rezistentă la carbenicilină și o tulpină de control sensibilă.

Fig. 67-52. Fotografia prezintă o tulpină de *Escherichia coli* rezistentă la ampicilină (sus) și sensibilă la ampicilină/sulbactam (jos).

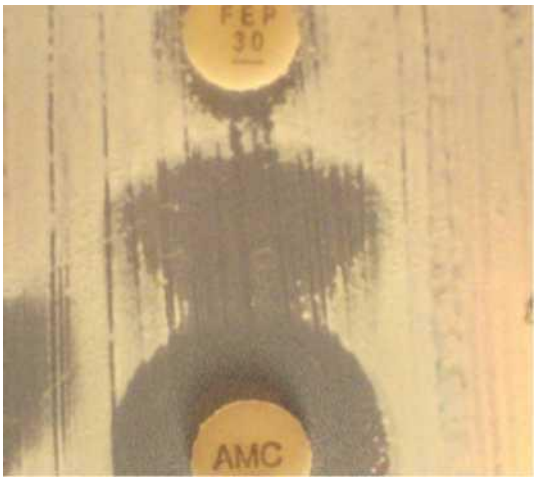


Fig. 67-53. Sinergia clasică a acidului clavulanic cu tulpinile de generația a treia și a patra permite recunoașterea tulpinilor producătoare de β-lactamază cu spectru larg.

Fig. 67-54. Fotografia prezintă o tulpină de *Pseudomonas aeruginosa,* un producător de metaloenzime; tulpinile rezistente la imipenem și meropenem sunt observate în partea de jos, iar tulpinile sensibile în partea de sus, la adăugarea de acid etilendiaminotetraacetic.

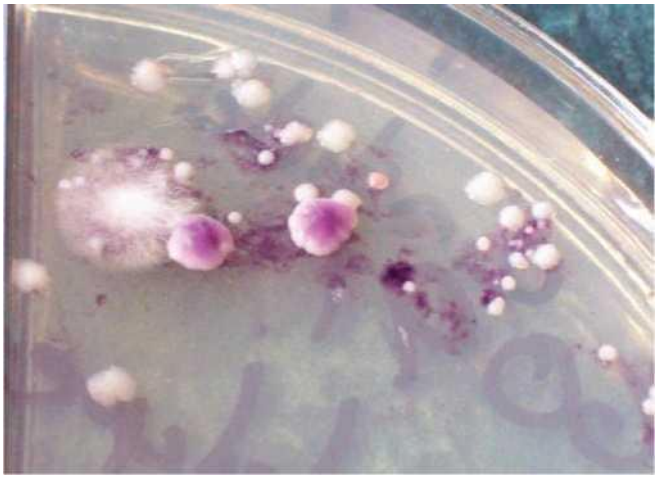
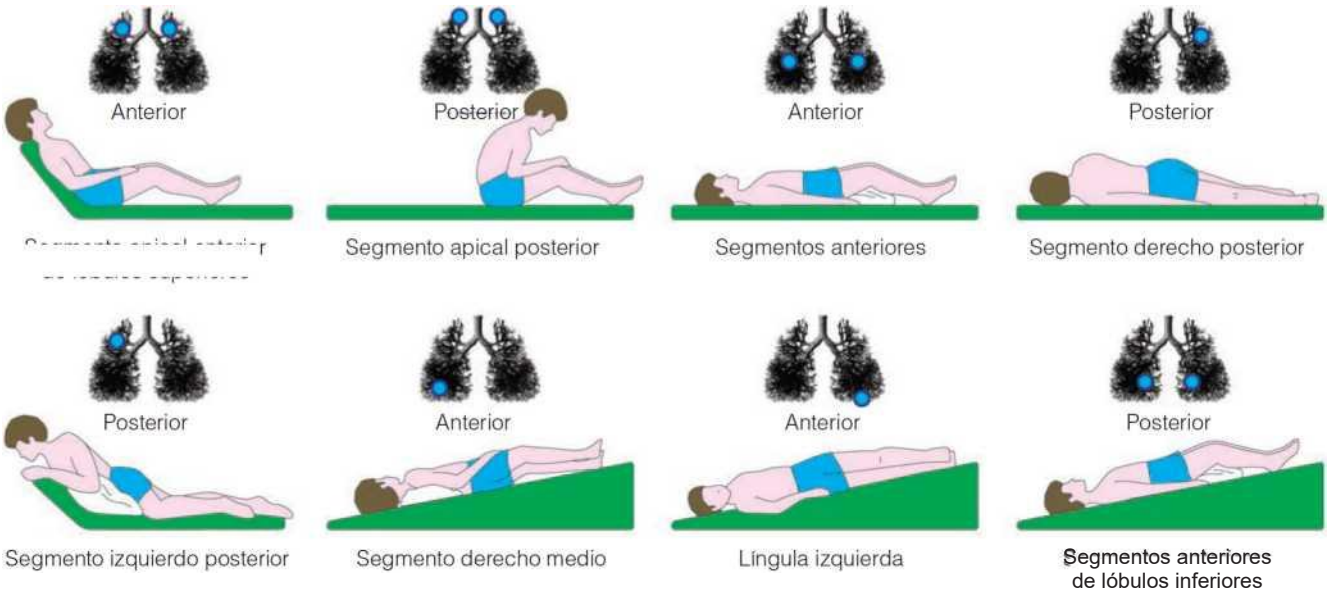


Fig. 67-55. Cultură de lavaj bronhoalveolar în mediu cromogenic cu creștere de *Candida krusei* (violet), o ciupercă filamentoasă , și *Candida albicans* (albă).



al lobilor superiori

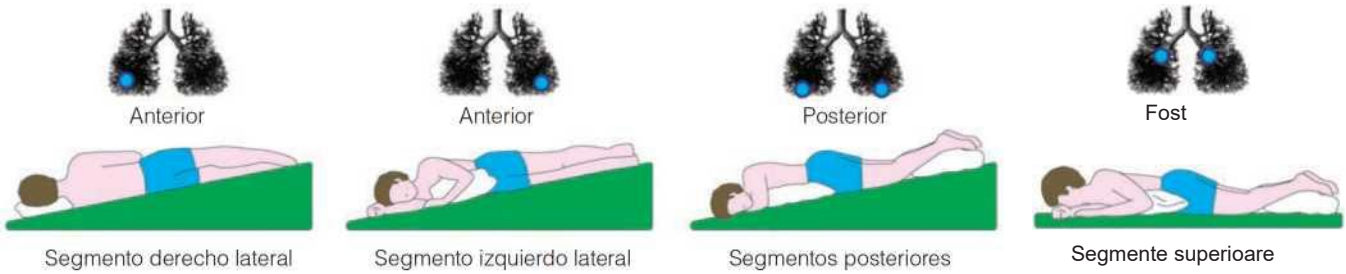


Fig. 71-1. Poziții de drenaj pulmonar.

Fig. 71-2. Tehnica de respirație diafragmatică, în decubit dorsal.

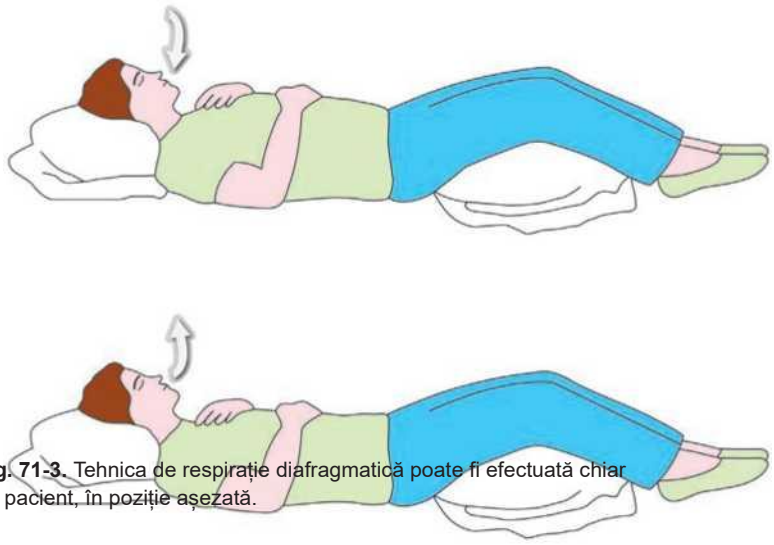


Fig. 71-3. Tehnica de respirație diafragmatică poate fi efectuată chiar de pacient, în poziție așezată.